

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

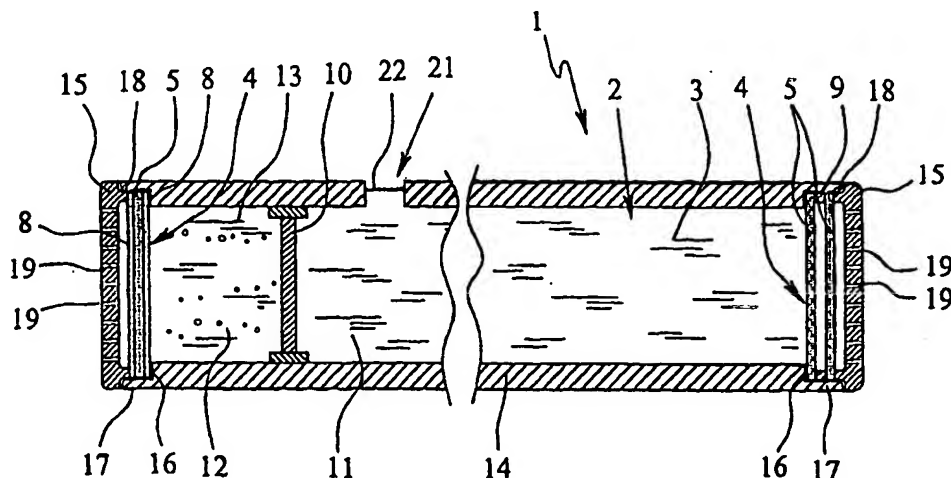


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61M 31/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48660
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	24. August 2000 (24.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01287 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. Februar 2000 (17.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 07 006.7 18. Februar 1999 (18.02.99) DE 199 10 188.4 9. März 1999 (09.03.99) DE 199 48 783.9 8. Oktober 1999 (08.10.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AL- COVE SURFACES GMBH [DE/DE]; Altendorfer Strasse 3, D-45127 Essen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRANDAU, Wolfgang [DE/DE]; Platanenweg 7, D-48161 Münster (DE). FIS- CHER, Alfons [DE/DE]; Fischlaker Höfe 56, D-45239 Essen (DE). SAWITOWSKI, Thomas [DE/DE]; Isen- bergstrasse 43, D-45130 Essen (DE). SCHMID, Günter [DE/DE]; Klippe 39 b, D-42555 Velbert (DE). (74) Anwälte: GESTHUYSEN, Hans, Dieter usw.; Postfach 10 13 54, D-45013 Essen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: IMPLANT

(54) Bezeichnung: IMPLANTAT



(57) Abstract

The invention relates to an implant with a holding area for a therapeutic agent which can pass out through a permeation element. According to the invention, the permeation element is configured as an open-pored diffusion element whose pore walls are chemically modified in order to control the diffusion. This ensures accurate dosage.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Implantat mit einem Aufnahmeraum für ein therapeutisches Mittel vorgeschlagen, das durch ein Durchlasselement aus dem Aufnahmeraum entweichen kann. Zur genauen Dosierung wird als Durchlasselement ein offenporiges Diffusionselement vorgeschlagen, wobei die Porenwandungen zur Steuerung der Diffusion chemisch modifiziert sind.

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Implantat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

5

Hier ist unter dem Begriff "Implantat" zunächst im engeren Sinne ein in den Körper eines Tieres oder eines Menschen zumindest vorübergehend einzusetzendes Element zu verstehen, das beispielsweise ausschließlich therapeutische Funktionen aber auch Stütz- und/oder Gelenkfunktionen ausüben kann. Im weiteren Sinne sind hierunter jedoch auch mit dem Körper von außen, insbesondere vorübergehend in Kontakt bringbare Elemente o. dgl. zu verstehen.

10

Unter dem Begriff "therapeutisches Mittel" sind hier insbesondere Arzneimittel bzw. Pharmazeutika einerseits und Heilmittel und sonstige, dem menschlichen oder tierischen Körper zuzuführende Stoffe andererseits zu verstehen. Insbesondere kommen auch alle in der EP - A - 0 875 218 genannten, dort als "medication" bezeichneten therapeutischen Mittel bzw. Rezeptoragonisten, Rezeptorantagonisten, Enzyminhibitoren, Neurotransmitter, Zytostatika, Antibiotika, Hormone, Vitamine, Stoffwechselsubstrate, Antimetabolite, Diuretika und dergleichen als therapeutisches Mittel in Betracht.

15

20

Aus der den nächstliegenden Stand der Technik bildenden DE - C - 197 04 497 ist eine implantierbare Infusionspumpe bekannt, bei der ein Arzneimittel mittels eines Treibmittels aus einem Aufnahmeraum ausgetrieben und über einen Katheter an den Körper abgegeben wird. Zwischen dem Aufnahmeraum und dem Katheter ist eine Drosselstrecke vorgesehen. Die Drosselstrecke ist durch eine Perfusionsplatte gebildet, die mit einer Vielzahl von Bohrungen in der Größenordnung von 1 µm versehen ist. Die Bohrungen sind mittels Laserstrahl in die beispielsweise aus Keramik bestehende Perfusionsplatte eingebracht.

25

30

Bei der bekannten Infusionspumpe strömt das Arzneimittel aufgrund des von dem Treibmittel verursachten Drucks durch die Bohrungen der Perfusionsplatte in den sich anschließenden Katheter. Die Perfusionsplatte wirkt hier als

35

Drosselstelle, d. h. die pro Zeiteinheit durchströmende Menge an Arzneimittel hängt von dem Druck des Treibmittels und den fluidischen Eigenschaften des Arzneimittels ab. Bei dieser Durchströmung der Perfusionsplatte beschränkt sich die Wechselwirkung zwischen den Bohrungen der Perfusionsplatte und dem ausgetriebenen Arzneimittel auf die Drosselwirkung der Bohrungen, also auf einen strömungsmäßigen, quasi mechanischen Einfluß. Hierbei ist nachteilig, daß die pro Zeiteinheit abgegebene bzw. durchströmende Menge an Arzneimittel von dem durch das Treibmittel bewirkten Druck abhängt, so daß oftmals unvermeidliche Druckänderungen zu ungewollten Schwankungen der Abgabegeschwindigkeit führen. Weiterhin besteht der Nachteil, daß sich die Bohrungen der Perfusionsplatte bzw. sonstiger Drosseln durch Ablagerung von eingedrungenen Stoffen zumindest teilweise zusetzen können. Dies führt zu einer unerwünschten und undefinierten Änderung der Drosselwirkung und damit zu einer ungewünschten Beeinflussung der pro Zeiteinheit abgegebenen bzw. durchströmenden Menge an Arzneimittel.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat bereitzustellen, das eine insbesondere auch bei kleinsten Mengen sehr genaue, vorzugsweise druckunabhängige Abgabe eines therapeutischen Mittels bzw. mindestens eines Wirkstoffs des therapeutischen Mittels pro Zeiteinheit ermöglicht, wobei insbesondere das Problem der Ablagerung von Stoffen zumindest weitestgehend ausgeschlossen ist.

Die obige Aufgabe wird durch ein Implantat gemäß Anspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Eine grundlegende Idee der vorliegenden Erfindung liegt darin, ein Diffusionselement mit offenen Poren vorzusehen, so daß nur eine Diffusion, jedoch keine freie Strömung ermöglicht wird, und/oder eine chemische Modifizierung von Porenwandungen vorzusehen, so daß eine vorzugsweise selektive Wechselwirkung hinsichtlich des Durchtritts mit einem therapeutischen Mittel bzw. mindestens einem Wirkstoff des therapeutischen Mittels erreicht wird. So kann eine zumindest weitgehende Unabhängigkeit der pro Zeiteinheit abgegebenen Menge von dem auf das therapeutische Mittel wirkenden Druck erreicht werden. Folglich wird eine genauere Dosierung möglich, ins-

besondere bei geringen Abgabemengen. Weiterhin wird ein Zusetzen bzw. Verstopfen des Durchlaßelements bei der erfindungsgemäßen Ausgestaltung zumindest weitestgehend ausgeschlossen.

- 5 Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung weisen die Poren des Durchlaßelements im Mittel einen Durchmesser von 20 nm bis 250 nm auf. Bei dieser Porengröße ist eine freie Durchströmung der Poren zumindest weitestgehend ausgeschlossen, so daß sich die gewünschte Druckunabhängigkeit der pro Zeiteinheit abgegebenen Menge einstellt. Zudem schließt diese Porengröße
10 einen Eintritt von körpereigenen Stoffen, wie Proteinen, in die Poren und damit in das Implantat aus.

- Zur chemischen Modifizierung können die Wandungen der Poren des Durchlaßelements beispielsweise hydrophil oder hydrophob ausgebildet
15 und/oder zumindest bereichsweise mit funktionellen Gruppen versehen sein. So kann erreicht werden, daß beispielsweise nur das therapeutische Mittel oder nur ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels durch die Poren hindurchtreten kann, so daß eine selektive Wechselwirkung zwischen den chemisch modifizierten Porenwandungen und dem therapeutischen Mittel bzw. mindestens einem Wirkstoff des therapeutischen Mittels erreichbar ist. Diese selektive Wechselwirkung kann ein ungewolltes Zusetzen bzw. Verstopfen der
20 Poren verhindern.

- Vorzugsweise ist das Durchlaßelement des vorschlagsgemäßen Implantats im wesentlichen aus Metalloxid und/oder keramischem Material hergestellt. Eine
25 sehr einfache Herstellung und Ausbildung von hochgradig gleichförmigen Poren im Durchlaßelement wird vorzugsweise durch eine künstliche, insbesondere elektrolytische, Oxidierung (Anodisierung), insbesondere von Aluminium, ermöglicht. Grundsätzlich eignen sich hierfür alle sogenannten Ventilmetalloxide, wie Aluminium-, Tantal-, Eisen-, Wolfram- und/oder Titanoxid,
30 sowie Magnesiumoxid.

- Durch Variation der elektrischen Spannung bei der Anodisierung können der Durchmesser der Poren und die Flächendichte der Poren, d. h. die Anzahl der
35 Poren pro Fläche, variiert werden. Folglich kann die Form der Poren in weiten

5 Bereichen gesteuert werden. Insbesondere sind die Poren zumindest im wesentlichen röhrenartig ausgebildet und erstrecken sich von der Oberfläche des Durchlaßelements im wesentlichen senkrecht durch das Durchlaßelement hindurch, wobei der Querschnitt der Poren und/oder deren Öffnung im Durchmesser bzw. in der Fläche abschnittsweise reduziert sein kann, um gewünschte Eigenschaften zu erhalten.

10 Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform zeichnet sich durch eine zweite dem Aufnahmeraum zugeordnete Durchlaßöffnung auf, in die ebenfalls ein Durchlaßelement bzw. ein beispielsweise membranartiges Trennelement eingesetzt ist, so daß durch die eine Öffnung bzw. das darin eingesetzte Durchlaßelement das therapeutische Mittel bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels hindurch aus dem Aufnahmeraum entweichen und Stoffe durch die andere Durchlaßöffnung bzw. das darin eingesetzte
15 Durchlaß- bzw. Trennelement von außen in den Aufnahmeraum eindringen können. Diese quasi doppelte Osmose kann durch gezielte, unterschiedliche Ausbildung und/oder chemische Modifizierung der Durchlaßelemente erreicht werden. Die von außen in den Aufnahmeraum eindringenden Stoffe, wie Wasser o. dgl., können eine Volumenverringerung des therapeutischen
20 Mittels im Aufnahmeraum ausgleichen, so daß kein den Austritt des therapeutischen Mittels aus dem Aufnahmeraum behindernder Unterdruck bzw. keine das Durchlaßelement zerstörende Druckdifferenz entsteht.

25 Bei Bedarf kann ein Wandelement zur Unterteilung des Aufnahmeraums vorgesehen sein, um eine Vermischung bzw. Verdünnung des therapeutischen Mittels durch in den Aufnahmeraum eindringende Stoffe zu vermeiden.

30 Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der Zeichnung eines bevorzugten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische Schnittdarstellung eines vorschlagsgemäßen Implantats;

Fig. 2 eine schematische Schnittdarstellung einer Pore eines beidseitig abgestützten Durchlaßelements des Implantats gemäß Fig. 1; und

Fig. 3, 4 elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Aluminiumoxidschicht mit Poren in unterschiedlichen Vergrößerungen.

Fig. 1 zeigt in schematischer Schnittdarstellung ein vorschlagsgemäßes Implantat 1. Das Implantat 1 weist im dargestellten Ausführungsbeispiel eine im wesentlichen zylindrische Form auf. Jedoch sind auch beliebige andere Formen, wie flache oder scheibenförmige Formen, möglich.

Das Implantat 1 weist einen Aufnahmeraum 2 zur Aufnahme eines therapeutischen Mittels 3 auf. Hinsichtlich des therapeutischen Mittels 3 wird auf die eingangsseitige Definition verwiesen.

Das Implantat weist mindestens eine Durchlaßöffnung 4 auf, die hier insbesondere im Bereich eines Endes bzw. einer Stirnseite des Implantats 1 angeordnet ist. Der Durchlaßöffnung 4 ist mindestens ein Durchlaßelement 5 zugeordnet. Beim Darstellungsbeispiel sind zwei Durchlaßelemente 5 nacheinander in die rechte, mit dem therapeutischen Mittel 3 in Kontakt stehende Durchlaßöffnung 4 aus Sicherheitsgründen eingesetzt, um ein ungewolltes bzw. unkontrolliertes Entweichen des therapeutischen Mittels aus dem Aufnahmeraum 2 bei Bruch oder Beschädigung eines Durchlaßelements 5 mit Sicherheit auszuschließen. Die beiden Durchlaßelemente 5 sind beim Ausführungsbeispiel identisch ausgebildet, wobei jedoch auch eine unterschiedliche Ausbildung in Betracht kommt.

Nachfolgend wird die bevorzugte Ausbildung eines Durchlaßelements 5 anhand der schematischen Schnittdarstellung durch ein Durchlaßelement 5 gemäß Fig. 2 näher erläutert.

Das Durchlaßelement 5 ist für das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens einen Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 durchlässig. Hierzu ist das Durchlaßelement 5 vorzugsweise offenporig ausgebildet. Fig. 2 zeigt in der ausschnittweisen Schnittdarstellung eine Pore 6. Das Durchlaßelement 5

weist eine Vielzahl derartiger Poren 6 auf, durch die das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 aus dem Aufnahmeraum 2 hindurch nach außen treten, insbesondere nur diffundieren, kann.

5

Fig. 2 ist zu entnehmen, daß sich die Poren 6 im wesentlichen senkrecht zu der in Fig. 2 horizontal verlaufenden Haupterstreckungsebene des Durchlaßelements 5 durch dieses hindurch erstrecken. Die Poren 6 verlaufen dementsprechend im wesentlichen parallel zueinander. Insbesondere sind die Poren 6 im wesentlichen gleichförmig, insbesondere im wesentlichen kreiszylindrisch, ausgebildet.

10

Fig. 3 und 4, die elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Oberfläche eines Durchlaßelements 5 bei unterschiedlicher Vergrößerung darstellen, verdeutlichen, wie gleichmäßig verteilt und ausgebildet die hell erscheinenden, rohrförmigen Poren 6 sind.

15

Vorzugsweise beträgt die Flächendichte der Poren 6 etwa 10^8 bis $10^{11}/\text{cm}^2$. Der mittlere Porendurchmesser beträgt vorzugsweise maximal 500 nm, insbesondere 250 nm bis 20 nm.

20

Beim dargestellten Ausführungsbeispiel ist Fig. 2 zu entnehmen, daß die Poren 6 über ihre gesamte Erstreckung durch das Durchlaßelement 5 hindurch einen im wesentlichen konstanten Querschnitt aufweisen. Die Porenwandung 7 der Poren 6 bildet hier jeweils also im wesentlichen eine Zylindermantelfläche.

25

Das Durchlaßelement 5 weist eine geringe Dicke von insbesondere weniger als 50 μm , vorzugsweise maximal 5 μm , auf. Dementsprechend ergibt sich ein verhältnismäßig geringer Diffusions- bzw. Durchtrittswiderstand für das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens einen Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3.

30

Das Durchlaßelement 5 besteht vorzugsweise zumindest im wesentlichen aus Aluminiumoxid, das insbesondere elektrolytisch abgeschieden bzw. gebildet

35

wird. Beispielsweise wird eine Aluminiumschicht, die von einem nicht dargestellten Träger getragen ist, elektrisch oxidiert (anodisiert) und dann von dem Träger abgelöst, um das Durchlaßelement 5 zu erhalten. Bei der elektrolytischen Oxidierung kann der Durchmesser der Poren 6 sehr einfach durch entsprechende Einstellung der angelegten Spannung verändert werden. Hierbei ergibt sich etwa ein Durchmesser von 1,2 bis 1,4 nm pro 1 V anodischer Spannung.

Das Material des Durchlaßelements 5 bzw. nicht oxidiertes Material, wie Aluminium, kann alternativ beispielsweise durch Plasmabeschichten auf den nicht dargestellten Träger aufgebracht und ggf. anschließend oxidiert werden.

Die Herstellung des Durchlaßelements 5 ist jedoch nicht auf die voranstehenden Beispiele beschränkt, beispielsweise könnte auch eine Oxidierung einer entsprechenden Oberflächenschicht des nicht dargestellten Trägers in Betracht kommen, die dann abgelöst wird.

Des weiteren ist das Material für das Durchlaßelement nicht auf Aluminiumoxid beschränkt, sondern darüber hinaus sind generell alle sogenannten Ventilmetalloxide und Magnesiumoxid einsetzbar. Neben diesen Oxiden sind generell auch keramische Materialien geeignet, die im wesentlichen eine entsprechende Porenbildung aufweisen bzw. ermöglichen.

Aufgrund seiner geringen Dicke weist das Durchlaßelement 5 eine allenfalls geringe Eigenstabilität auf. Es ist daher vorzugsweise von mindestens einem, beispielsweise gitterartig ausgebildeten Halteelement 8 auf wenigstens einer Seite abgestützt. Fig. 2 zeigt eine Ausführungsalternative, bei der das Durchlaßelement 5 beidseitig von einem Halteelement 8 abgestützt ist, also zwischen zwei Halteelementen 8 gehalten ist.

Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 1 weist das Implantat 1 eine zweite Öffnung 4 auf, die vorzugsweise am anderen, hier linken Ende bzw. gegenüberliegend der ersten Öffnung 4 angeordnet ist. Dieser zweiten Durchlaßöffnung 4 ist vorzugsweise ebenfalls ein Durchlaßelement 5 gemäß der voranstehenden Beschreibung zugeordnet. Insbesondere ist dieses Durchlaß-

element 5 auch in die Durchlaßöffnung 4 eingesetzt, so daß ein Stoffaustausch zwischen dem Aufnahmeraum 2 des Implantats 1 und dem das Implantat 1 umgebenden Außenraum ebenfalls nur durch das Durchlaßelement 5 hindurch möglich ist.

5

Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 1 ist der zweiten Durchlaßöffnung 4 lediglich ein einziges Durchlaßelement 5 zugeordnet, das entsprechend der Darstellung in Fig. 2 beidseitig von Halteelementen 8 abgestützt ist.

10 Auf der anderen Seite, bei der ersten Öffnung 4 sind demgegenüber als Ausführungsalternative die zwei Durchlaßelemente 5 durch einen vorzugsweise ringförmigen Abstandhalter 9 voneinander beabstandet gehalten. Zusätzlich können nicht dargestellte Halteelemente 8 oder sonstige Stützelemente den Durchlaßelementen 5 zugeordnet sein, um eine ausreichende Abstützung der
15 Durchlaßelemente 5, insbesondere bei mangelnder Eigenstabilität und Belastbarkeit sicherzustellen.

Wie Fig. 1 zu entnehmen ist, weist das Implantat 1 ein hier im wesentlichen kolbenartig ausgebildetes Wandelement 10 auf, das den Aufnahmeraum 2 in
20 einen ersten Raumabschnitt 11 und einen zweiten Raumabschnitt 12 unterteilt, wobei der erste Raumabschnitt 11 mit der ersten bzw. einer Durchlaßöffnung 4 in Verbindung steht und der zweite Raumabschnitt 12 mit der zweiten bzw. einer anderen Durchlaßöffnung 4 in Verbindung steht. Das Wandelement 10 ist hier kolbenartig verschieblich in den Aufnahmeraum 2 eingebaut. Jedoch kommt beispielsweise auch eine membranartige oder balgartige
25 Ausbildung des Wandelements 10 bei entsprechender Flexibilität, Beweglichkeit und/oder Verschieblichkeit in Betracht.

Vorzugsweise ist das therapeutische Mittel 3 nur in dem ersten Raumabschnitt 11 eingefüllt. Im zweiten Raumabschnitt 12 ist vorzugsweise ein anderes Mittel, hier als Kompensationsmittel 13 bezeichnet, enthalten. Die
30 Funktion des Kompensationsmittels 13 wird noch im einzelnen erläutert.

Ein einfaches Ein- bzw. Befüllen des Implantats 1 bzw. des Aufnahmeraums
35 2 mit dem therapeutischen Mittel 3 und dem optional vorgesehenen Kom-

5 pensionsmittel 13 wird in bevorzugter Ausgestaltung dadurch ermöglicht, daß mindestens eine der Durchlaßöffnungen 4 zunächst noch offen ist oder geöffnet werden kann. Erst nach dem Füllen des Aufnahmeraums 2 wird dann das zugeordnete Durchlaßelement 5 in die Durchlaßöffnung 4 eingesetzt.

10 Insbesondere sind bei der vorgeschlagenen, aber nicht zwingenden zylindrischen Ausbildung des Implantats 1 die Durchlaßöffnungen 4 im Bereich der Enden, insbesondere über den gesamten Querschnitt, eines den Aufnahmeraum 2 bildenden, hohlzylindrischen Grundkörpers 14 ausgebildet. Weiter sind den Durchlaßöffnungen 4 insbesondere zum Schutz der eingesetzten Durchlaßelemente 5 vor äußeren mechanischen Einwirkungen Schutzabdeckungen 15 zugeordnet. Bei der zylindrischen Ausbildung des Implantats 1 und den stirnseitigen Durchlaßöffnungen 4 bietet sich dann eine endkappen-
15 seitige Ausbildung der Schutzabdeckungen 15 besonders an.

20 Nach dem Einsetzen der Durchlaßelemente 5 und Anbringen der Schutzabdeckungen 15 am hohlzylindrischen Körpers 14 des Implantats 1 sind die zugeordneten Durchlaßelemente 5 sowie eventuelle Halteelemente 8, Abstandhalter 9 und dergleichen in ihren gewünschten Lagen im Bereich der Durchlaßöffnung 4 fixiert. Insbesondere ist im Bereich jeder Durchlaßöffnung 4 eine an die Innenkontur der Durchlaßöffnung 4 angepaßte, hier ringförmige Schulter 16 gebildet, an die sich ein Abschnitt 17 mit vergrößertem Innendurchmesser vom Grundkörper 14 zur Aufnahme des mindestens einen
25 Durchlaßelements 5 und zugeordneter Halteelemente 8, Abstandhalter 9 und dergleichen anschließt. Die zugeordnete Schutzabdeckung 15 weist einen zylindrischen Ansatz 18 auf, der derart an den Abschnitt 17 mit vergrößertem Innendurchmesser angepaßt ist, daß der Ansatz 18 im Preßsitz in den Abschnitt 17 einsteckbar ist, so daß die Schutzabdeckung 15 vorzugsweise
30 ohne weitere Sicherungsmittel durch den Preßsitz am Grundkörper 14 quasi unlösbar angebracht ist, wobei hier der Ansatz 18 das Durchlaßelement 5 bzw. die Durchlaßelemente 5 und eventuelle Halteelemente 8 und Abstandhalter 9 und dergleichen der zugeordneten Durchlaßöffnung 4 zwischen sich und der zugeordneten Schulter 16 hält und damit im Abschnitt 17 fixiert.

Es ist selbstverständlich, daß jede Durchlaßöffnung 4 auch eine von der Kreisform abweichende Umfangskontur aufweisen kann. Das zugeordnete bzw. darin eingesetzte Durchlaßelement 5 weist dann eine dementsprechend bzw. an den jeweiligen Abschnitt 17 angepaßte Außenkontur auf.

5

Die Schutzabdeckung 15 weist Durchgangsöffnungen 19 auf, die im Vergleich zu den Poren 6 einen großen Durchmesser aufweisen, so daß eine zumindest im wesentlichen ungestörte Strömung durch die Schutzabdeckung 15 hindurch möglich ist. Die Schutzabdeckungen 15 dienen nämlich neben der hier vorgesehenen Fixierung der Durchlaßelemente 5 und zugeordneter Bauteile primär einem Schutz der zugeordneten Durchlaßelemente 5 vor mechanischen Einwirkungen, die zu einer Beschädigung oder Zerstörung der relativ spröden Durchlaßelemente 5 führen könnten.

10

Der Grundkörper 14 und die Schutzabdeckungen 15 sind vorzugsweise aus einem körpergeeigneten Material, vorzugsweise Metall, hergestellt.

15

Nach dem Befüllen des Implantats 1 mit dem therapeutischen Mittel 3 und dem Kompensationsmittel 13 und nach dem Verschließen der Durchlaßöffnungen 4 durch die Durchlaßelemente 5 und deren Fixierung und Abdeckung durch die Schutzabdeckungen 15 wird das Implantat 1 implantiert. Das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 kann dann durch das mindestens eine Durchlaßelement 5, hier durch die beiden Durchlaßelemente 5 der mit dem ersten Raumabschnitt 11 in Verbindung stehenden, ersten Durchlaßöffnung 4 hindurch diffundieren und in den das Implantat 1 umgebenden, nicht dargestellten Körper durch die Durchgangsöffnungen 19 hindurch austreten. Die beiden Durchlaßelemente 5 der ersten Durchlaßöffnung 4 weisen hierzu Poren 6 auf, deren Porengröße und/oder deren Porenwandung 7 derart ausgebildet ist bzw. sind, daß zumindest im wesentlichen lediglich eine Diffusion des therapeutischen Mittels 3 oder des gewünschten Wirkstoffs des therapeutischen Mittels 3 durch die Durchlaßelemente 5 hindurch aus dem ersten Raumabschnitt 11 des Aufnahmeraums 2 heraus auftritt.

20

25

30

Um die vorgenannte, vorzugsweise selektive Diffusion zu erreichen, ist die Größe der Poren 6 entsprechend angepaßt und/oder ist die Porenwandung 7 mittels in Fig. 2 angedeuteter Wechselwirkungspartner 20 entsprechend chemisch modifiziert. Die Wechselwirkungspartner 20 sind vorzugsweise auf der Porenwandung 7 zumindest bereichsweise fixiert und bewirken beispielsweise eine hydrophobe oder hydrophile Eigenschaft der Poren 6 oder wirken als funktionelle Gruppen, um vorzugsweise nur einen selektiven Durchtritt durch die Durchlaßelemente 5 zu ermöglichen, also im wesentlichen die Wirkung einer semipermeablen Membran zu erreichen.

Als funktionelle Gruppen kommen beispielsweise Amin-, Mercapto-, Carboxy-, Hydroxygruppen und/oder organisch modifizierte Silane in Betracht.

Um die Verringerung des Volumens des therapeutischen Mittels 3 bei fortschreitender Abgabe des therapeutischen Mittels 3 bzw. mindestens eines Wirkstoffs des therapeutischen Mittels 3 zu kompensieren, ist das Durchlaßelement 5 der zweiten Durchlaßöffnung 4, die mit dem zweiten Raumabschnitt 12 des Aufnahmeraums 2 in Verbindung steht, derart ausgebildet, daß wenigstens ein Stoff, beispielsweise Wasser, aus dem nicht dargestellten, das Implantat 1 umgebenden Körper durch das Durchlaßelement 5 in den zweiten Raumabschnitt 12 eindringen und sich ggf. mit dem optional vorgesehenen Kompensationsmittel 13 vermischen kann. Je nach Ausbildung des Durchlaßelementes 5 der zweiten Durchlaßöffnung 4 kann der genannte Eindringprozeß auch ohne das Kompensationsmittel 13 ablaufen. In jedem Fall verhindert das hier verschieblich ausgebildete Wandelement 10 dabei eine ungewollte Verdünnung des therapeutischen Mittels 13 und wird entsprechend der Volumenveränderung in den Raumabschnitten 11 und 12 verschoben.

Bei dem Kompensationsmittel 13 kann es sich beispielsweise um eine Kochsalzlösung handeln.

Aus dem Vorgenannten ergibt sich, daß bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel quasi eine doppelte Osmose erfolgt, einerseits tritt das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 aus dem Aufnahmeraum 2 aus und andererseits tritt ein geeigneter Stoff in den

Aufnahmeraum 2 durch die zweite Durchlaßöffnung 4 bzw. das dieser zugeordnete Durchlaßelement 5 in den Aufnahmeraum 2 ein.

5 Aus dem Vorgenannten ergibt sich weiter, daß zumindest im wesentlichen lediglich eine Diffusion eines geeigneten Stoffes aus dem nicht dargestellten, das Implantat 1 umgebenden Körper in den zweiten Raumabschnitt 12 vorgesehen ist. Insbesondere ist daher das Durchlaßelement 5 auf dieser Eintrittsseite (linke Seite in Fig. 1) gegenüber dem mindestens einen Durchlaßelement 5 auf der Austrittsseite (rechte Seite in Fig. 1) unterschiedlich – insbesondere hinsichtlich Porengröße, Porendichte sowie chemischer Modifizierung der Porenwandungen 7 – ausgebildet. Nachfolgend werden diesbezügliche Ausführungsbeispiele näher erläutert.

15 Durch die Verwendung von z. B. organisch modifizierten Silanen kann die Polarität der Poren 6 in idealer Weise variiert werden. Weiter kann die Austrittsgeschwindigkeit der vom Implantat 1 abzugebenden Substanz – therapeutisches Mittel 3 oder mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 – durch die Porengröße, Porendichte sowie die chemische Modifizierung der Porenwandungen 7 gesteuert werden.

20 Wenn eine hydrophobe Substanz mit hoher Dosis, wie Steroide, trizyklische Antidepressiva o. dgl., vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind auf der Austrittsseite große Poren 6 mit hydrophober Innenbeschichtung und auf der Eintrittsseite kleine Poren 6 mit hydrophiler Innenbeschichtung zur Aufnahme von Wasser vorgesehen.

Wenn eine hydrophobe Substanz mit geringer Dosis vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind dementsprechend kleinere Poren 6 vorgesehen.

30 Wenn eine hydrophile Substanz mit hoher Dosis vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind vorzugsweise große, hydrophile Poren 6 auf der Austrittsseite und kleine, hydrophile Poren 6 zur Aufnahme von Wasser auf der Eintrittsseite vorgesehen.

5 Anstelle des vorzugsweise vorgesehenen, offenporigen Durchlaßelements 5 kann dem zweiten Raumabschnitt 12 bzw. der zweiten Durchlaßöffnung 4 auch ein nicht offenporiges Trennelement, wie eine porenfreie, beispielsweise semipermeable Membran, zugeordnet sein, durch das ein Stoffaustausch stattfinden kann.

10 Gegebenenfalls kann das Wandelement 10 auch vollständig entfallen, wenn eine Verdünnung des therapeutischen Mittels 3 unkritisch ist, beispielsweise wenn die Diffusion eines gewünschten Wirkstoffs durch das Durchlaßelement 5 aus dem Aufnahmeraum 2 nach außen zumindest nicht wesentlich durch eine Verdünnung beeinflußt wird. In diesem Fall ist der Aufnahmeraum 2 also nicht unterteilt. Das Kompensationsmittel 13 kann dann entsprechend entfallen.

15 Andererseits kann bei ausreichender Abdichtwirkung des Wandelements 10, beispielsweise in Form einer flexiblen Membran oder eines Balgs, das Implantat 1 im Bereich der zweiten Durchlaßöffnung 4 eine freie Strömung in und aus dem zweiten Raumbereich 12 durch die Durchgangsöffnungen 19 hindurch gestatten, das in die zweite Durchlaßöffnung 4 eingesetzte Durchlaßelement 5 also entfallen, so daß sich das Volumen des ersten Raumabschnitts 11 frei und bedarfsgerecht an das Volumen des therapeutischen Mittels 3 durch entsprechende Verschiebung und/oder Verformung des Wandelements 10 anpassen kann.

25 Gemäß einer weiteren Ausführungsalternative kann das Wandelement 10 insbesondere bei flexibler Ausbildung eine Außenwandung des Implantats 1 bzw. des Aufnahmeraums 2 bilden. In diesem Fall können der zweite Raumabschnitt 12, die zweite Durchlaßöffnung 4 mit zugeordnetem Durchlaßelement 5 und die zugeordnete Schutzabdeckung 15 vollständig entfallen.

30 Gegebenenfalls kann auch bei zumindest im wesentlichen starrer Ausbildung des Aufnahmeraums 2, also bei im wesentlichen unveränderlichem Volumen des Aufnahmeraums 2, lediglich eine Durchlaßöffnung 4 mit mindestens einem zugeordneten Durchlaßelement 5 genügen. In diesem Fall kann einerseits das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des thera-

35

peutischen Mittels 3 durch das Durchlaßelement 5 hindurch aus dem Aufnahmeraum 2 herausdiffundieren und andererseits ein Stoff, beispielsweise Wasser, aus dem das Implantat 1 umgebenden Körper durch das Durchlaßelement 5 hindurch in den Aufnahmeraum 2 hineindiffundieren. Um diesen Ein- und Austritt durch das gleiche Durchlaßelement 5 zu ermöglichen, sind vorzugsweise eine bestimmte Anzahl von Poren 6 unterschiedlich ausgebildet und/oder unterschiedlich chemisch modifiziert im Vergleich zu den anderen Poren 6.

Alternativ kann aber ein Eintritt und Austritt auch bei nur gleichartig ausgebildeten und/oder chemisch modifizierten Poren 6 erfolgen.

Außerdem können einer Durchlaßöffnung 4 auch zwei nebeneinander angeordnete, also parallel geschaltete Durchlaßelemente 5 unterschiedlicher Ausbildung zugeordnet sein.

Bei unveränderlichem Volumen des Aufnahmeraums 2 ist es wesentlich, daß die Druckbelastung auf das verhältnismäßig spröde Durchlaßelement 5 minimal gehalten wird. Dementsprechend ist ein entsprechendes Gleichgewicht der Volumenströme in Austrittsrichtung und Eintrittsrichtung vorzusehen. Dies gilt sowohl bei lediglich einer Durchlaßöffnung 4 als auch bei mehreren Durchlaßöffnungen 4 mit optionaler Unterteilung durch ein Wandelement 10, wie in Fig. 1 dargestellt.

Bei Bedarf kann das Implantat 1 auch ein Septum 21, wie in Fig. 1 angedeutet, aufweisen. Das Septum 21 kann einem anfänglichen Einfüllen und/oder Nachfüllen des therapeutischen Mittels 3 oder des Kompensationsmittels 13 dienen. Gegebenenfalls können auch zwei oder mehr Septa 21 vorgesehen sein.

Bei dem Septum 21 handelt es sich um ein aus dem Stand der Technik bereits bekanntes Element, das eine Membran 22 aufweist, die von einer entsprechend angepaßten Kanüle zum Ein- bzw. Nachfüllen des Aufnahmeraums 2 durchstochen werden kann und sich anschließend wieder selbsttätig dicht verschließt.

- 5 Bedarfsweise können die Poren 6 insbesondere auf der Außenseite des Durchlaßelements 5 temporär, beispielsweise durch eine manuell lösbare oder sich im implantierten Zustand selbsttätig lösende Abdeckung, insbesondere bei längerer Lagerung des Implantats 1, zu Schutzzwecken überdeckt sein. Hierfür eignet sich beispielsweise eine sterile Folie.

Patentansprüche:

1. Implantat (1) mit einem Aufnahmeraum (2) für ein therapeutisches
und/oder mindestens einen Wirkstoff enthaltendes Mittel (3), wobei der
Aufnahmeraum (2) mindestens eine Durchlaßöffnung (4) aufweist, in die
ein Durchlaßelement (5) eingesetzt ist, durch welches das Mittel (3) den
Aufnahmeraum (2) verlassen kann,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Durchlaßelement (5) als ein Diffusionselement mit offenen Poren
(6) mit einer Porengröße und/oder Porenwandung (7) ausgebildet ist, die
zumindest im wesentlichen nur eine Diffusion des Mittels (3) und/oder
mindestens eines Wirkstoffs des Mittels (3) durch das Diffusionselement
gestattet, ohne eine freie Strömung durch das Durchlaßelement (5) zu
ermöglichen, und/oder
daß das Durchlaßelement (5) offene Poren (6) mit Porenwandungen (7)
aufweist, die zumindest bereichsweise chemisch modifiziert sind, um mit
dem Mittel (3), mit mindestens einem Wirkstoff des Mittels (3) und/oder
mit außen befindlichen Stoffen, vorzugsweise selektiv, hinsichtlich des
Durchtritts durch das Durchlaßelement (5) zuwechselwirken.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Durch-
laßelement (5) membranartig oder folienartig ausgebildet ist.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das
Durchlaßelement (5) im wesentlichen gleichmäßig dick ausgebildet ist
und/oder eine Dicke von maximal 50 µm, insbesondere maximal 5 µm,
aufweist.
4. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das Durchlaßelement (5) zumindest im wesentlichen aus
Keramik bzw. zumindest im wesentlichen aus vorzugsweise durch
Anodisieren hergestelltem Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen-,
Wolfram- und/ oder Titanoxid besteht.

5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) von mindestens einem vorzugsweise gitterartigen Halteelement (8) flächig abgestützt, insbesondere zwischen zweien gehalten ist.
- 5 6. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in die Durchlaßöffnung (4) zwei Durchlaßelemente (5) nacheinander eingesetzt sind.
- 10 7. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) im wesentlichen gleichmäßig und/oder mit einer Flächendichte von 10^8 bis $10^{11}/\text{cm}^2$ über das Durchlaßelement (5) verteilt sind.
- 15 8. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) im wesentlichen zylindrisch und/oder zueinander beabstandet und/oder gleichförmig ausgebildet sind und/oder im wesentlichen senkrecht zur Erstreckungsebene durch das Durchlaßelement (5) verlaufen und/oder jeweils Abschnitte mit unterschiedlichen bzw. zu- und/oder abnehmenden Querschnitten aufweisen.
- 20 9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Porendurchmesser im Mittel weniger als 500 nm, vorzugsweise weniger als 250 nm, insbesondere 250 bis 20 nm, beträgt.
- 25 10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) insbesondere außenseitig temporär überdeckt bzw. verschlossen sind.
- 30 11. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur chemischen Modifizierung die Porenwandungen (7) zumindest bereichsweise hydrophil oder hydrophob ausgebildet und/oder zumindest bereichsweise mit funktionellen Gruppen, wie Amin-, Mercapto-, Carboxy- und/oder Hydroxygruppen, und/oder organisch modifizierten Silanen, versehen sind.
- 35

12. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) ein flexibles und/oder bewegliches Wandelement (10) zur Abgrenzung des Aufnahmeraums (2) aufweist, so daß das Volumen des Aufnahmeraums (2) veränderlich, insbesondere je nach Verringerung des Volumens des darin befindlichen Mittels (3) verringert ist.
13. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) ein flexibles und/oder bewegliches Wandelement (10) aufweist, das den Aufnahmeraum (2) unterteilt in einen ersten, mit einer ersten Durchlaßöffnung (4) in Verbindung stehenden Raumabschnitt (11) für das Mittel (3) und in einen zweiten, mit einer zweiten Durchlaßöffnung (4) in Verbindung stehenden Raumabschnitt (12) für ein Kompensationsmittel (13), so daß das Volumen des ersten Raumabschnitts (11) veränderlich, insbesondere je nach Verringerung des Volumens des darin befindlichen, therapeutischen Mittels (3) verringert ist.
14. Implantat nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Wandelement (10) membranartig, balgartig und/oder kolbenartig, insbesondere im Aufnahmeraum (2) verschieblich, ausgebildet ist.
15. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) zwei separate, den Aufnahmeraum (2) nach außen öffnende Durchlaßöffnungen (4) aufweist, wobei in eine Durchlaßöffnung (4) ein erstes Durchlaßelement (5) und in die andere Durchlaßöffnung (4) ein vorzugsweise porenfreies Trennelement, wie eine semipermeable Membran, oder ein zweites Durchlaßelement (5) eingesetzt sind, wobei das erste Durchlaßelement (5) und das Trennelement bzw. das zweite Durchlaßelement (5) so ausgebildet sind, daß sie mit dem Mittel (3), mit mindestens einem Wirkstoff des Mittels (3) und/oder mit außen befindlichen Stoffen, vorzugsweise selektiv, hinsichtlich des Durchtritts unterschiedlich wechselwirken, insbesondere derart, daß das Mittel (3) und/oder mindestens ein Wirkstoff des Mittels (3) durch das erste Durchlaßelement (5) aus dem Aufnahmeraum (2)

entweichen und daß mindestens ein Stoff, beispielsweise Wasser, durch das Trennelement bzw. das zweite Durchlaßelement (5) in den Aufnahmeraum (2) eindringen kann.

- 5 16. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) einen länglichen, insbesondere im wesentlichen zylindrischen Grundkörper (14) aufweist.
- 10 17. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Durchlaßöffnung (4) an einem Stirnende eines Grundkörpers (14) ausgebildet ist, wobei vorzugsweise eine Schutzabdeckung (15) am Grundkörper (14) über einem in die Durchlaßöffnung (4) eingesetzten Durchlaßelement (5) oder Trennelement, insbesondere mittels Preßsitz und/oder lösbar, angebracht ist.
- 15 18. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) mindestens ein Septum (21) aufweist, das mit dem Aufnahmeraum (2) und/oder mindestens einem Raumabschnitt (11, 12) des Aufnahmeraums (2) in Verbindung steht.
- 20

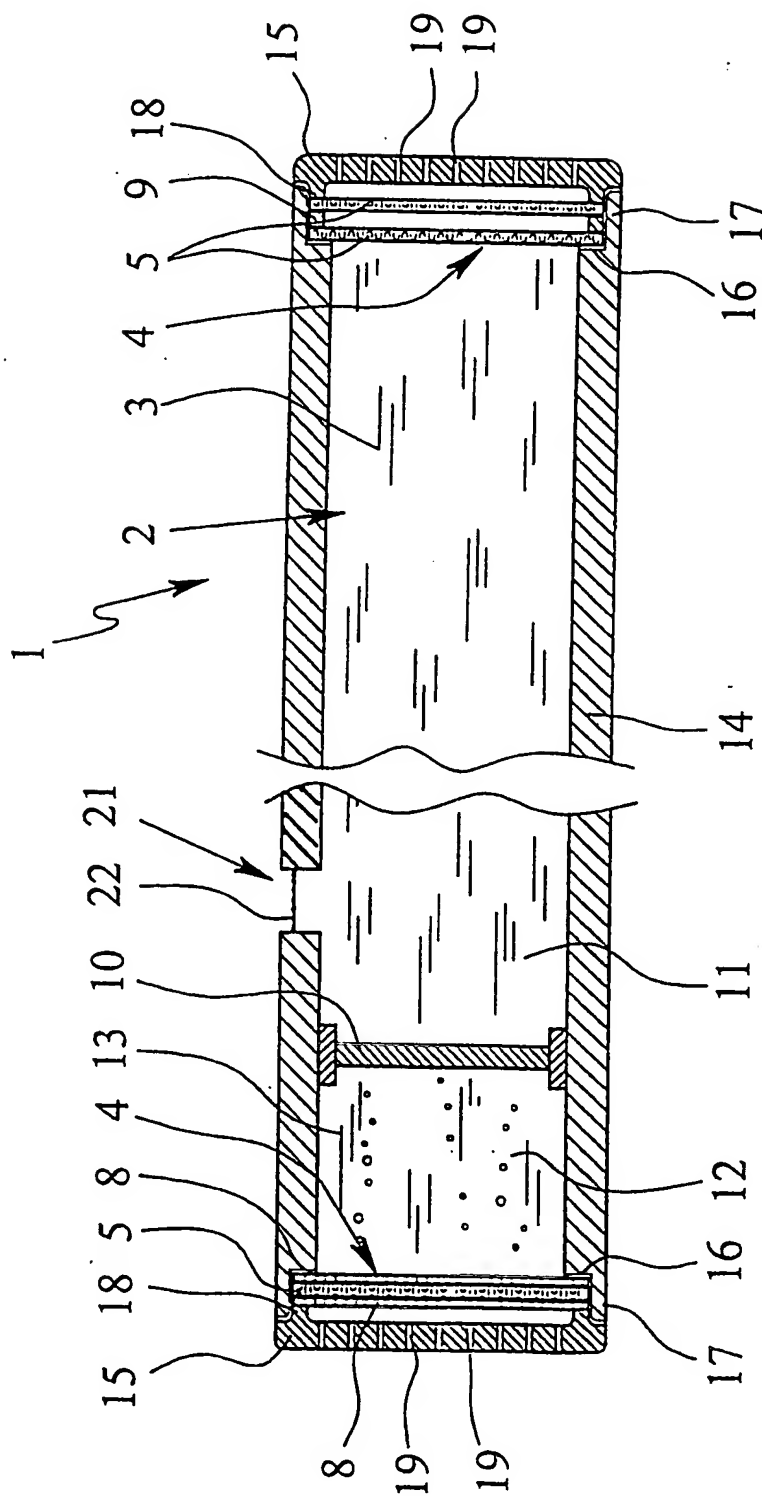


Fig. 1

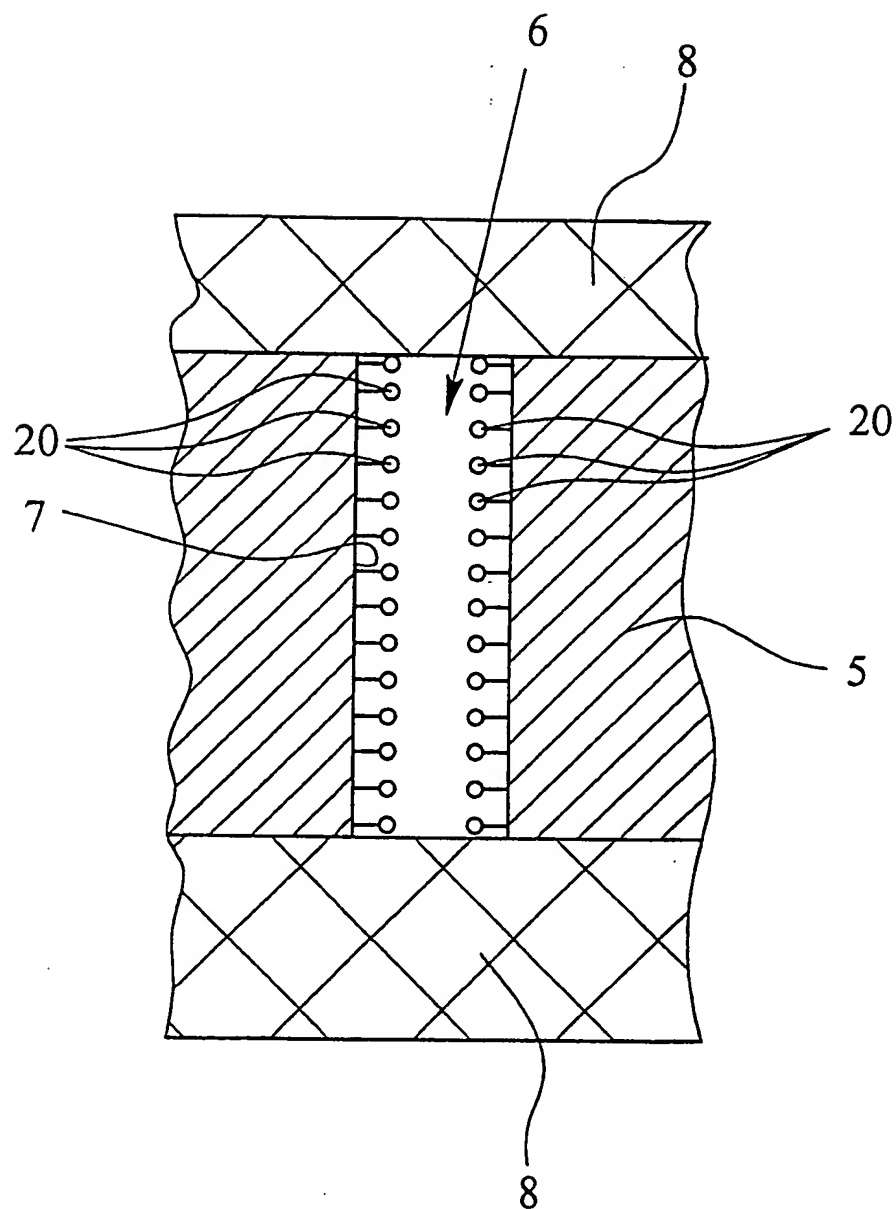


Fig. 2

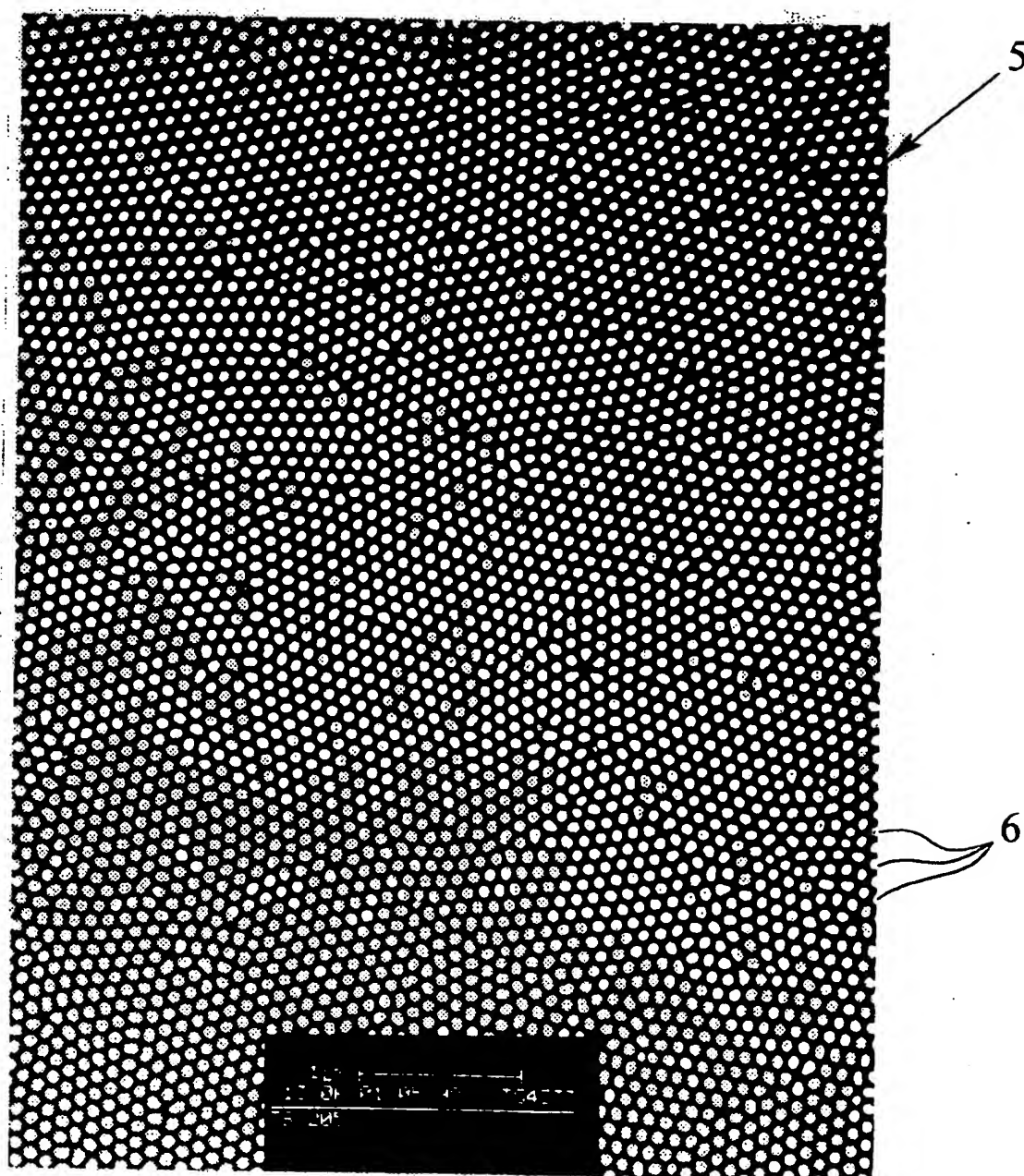


Fig. 3

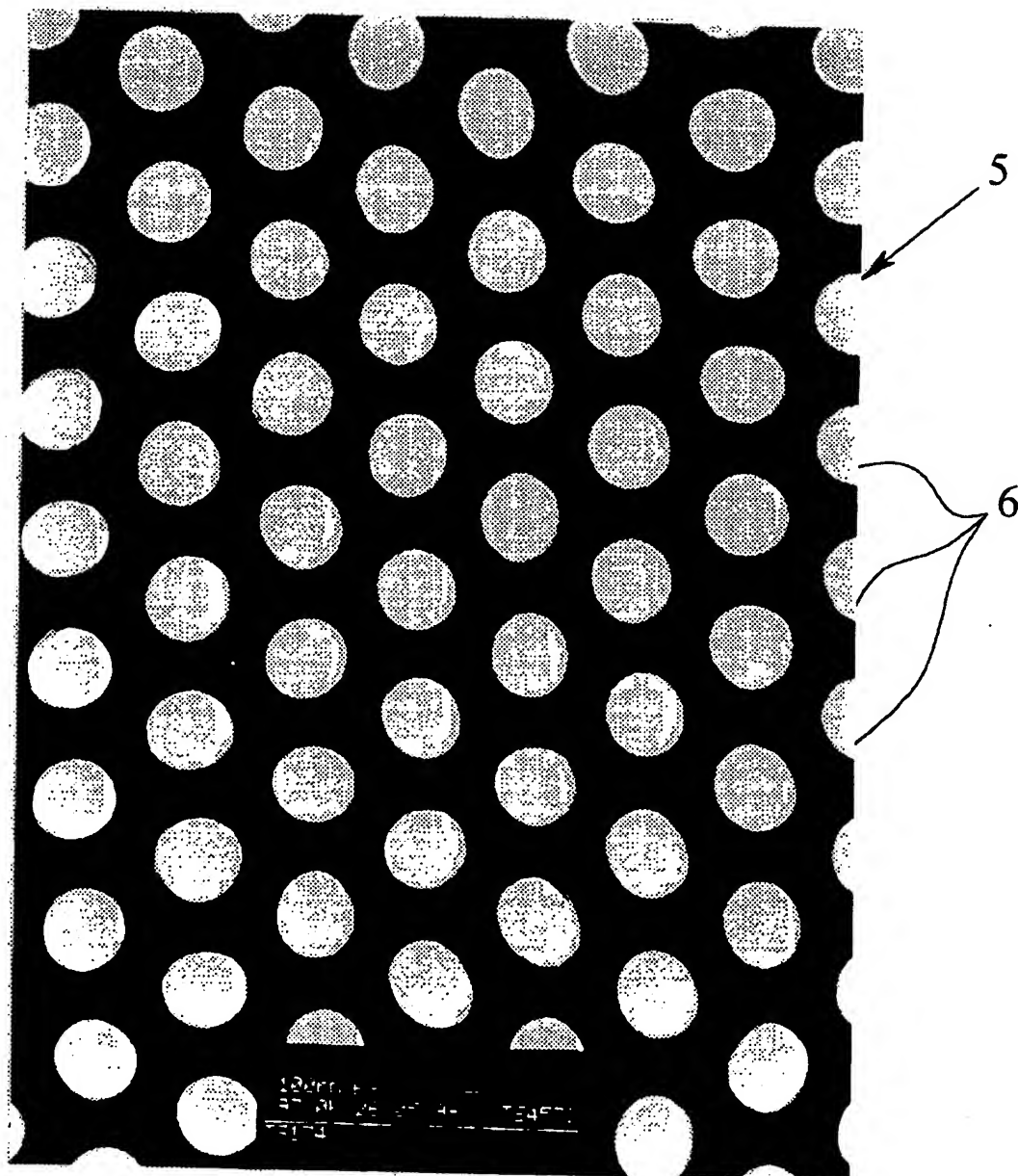


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/01287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61M31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 008 112 A (DEPRINCE RANDOLPH B ET AL) 16 April 1991 (1991-04-16) column 10, line 43 - line 68; figures ---	1-3, 16
X	US 3 946 734 A (DEDRICK ROBERT L ET AL) 30 March 1976 (1976-03-30) column 2, line 57 - column 3, line 46; figures ---	1, 6, 11, 16
A	CH 580 961 A (ALZA CORP) 29 October 1976 (1976-10-29) column 8, line 25 - line 42; figures ---	1-3, 12-16
A	US 5 062 841 A (SIEGEL RONALD A) 5 November 1991 (1991-11-05) column 6, line 19 - line 63; figures ---	1, 12-14, 16
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2000

Date of mailing of the international search report

30/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kousouretas, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01287

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 5 000 957 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 19 March 1991 (1991-03-19) column 8, line 28 - line 68; figures -----</p>	<p>1-3, 12-16</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5008112 A	16-04-1991	NONE	
US 3946734 A	30-03-1976	NONE	
CH 580961 A	29-10-1976	NONE	
US 5062841 A	05-11-1991	NONE	
US 5000957 A	19-03-1991	US 4844984 A	04-07-1989
		US 4595583 A	17-06-1986
		US 4624945 A	25-11-1986
		US 4772474 A	20-09-1988
		MX 9203783 A	01-09-1992
		AU 571400 B	14-04-1988
		AU 3924285 A	26-09-1985
		BE 901941 A	01-07-1985
		CA 1221587 A	12-05-1987
		DE 3509410 A	26-09-1985
		ES 540185 D	16-11-1985
		ES 8602388 A	16-03-1986
		FR 2561103 A	20-09-1985
		GB 2155787 A, B	02-10-1985
		IT 1185795 B	18-11-1987
		JP 1911626 C	09-03-1995
		JP 6041406 B	01-06-1994
		JP 60236665 A	25-11-1985
		MX 9203734 A	01-09-1992
		MX 9203737 A	01-09-1992
		MX 161579 A	12-11-1990
		NL 8500697 A	16-10-1985
		NZ 210601 A	08-01-1988
		US 4927633 A	22-05-1990
		US 4692336 A	08-09-1987
		US 4684524 A	04-08-1987
		US 4612186 A	16-09-1986
		US 4717566 A	05-01-1988
		ZA 8409802 A	28-08-1985
		AR 240399 A	30-04-1990
		AU 591511 B	07-12-1989
		AU 6069786 A	12-02-1987
		BE 905249 A	01-12-1986
		BR 8603678 A	10-03-1987
		CA 1278968 A	15-01-1991
		DE 3625915 A	19-02-1987
		ES 556303 D	16-10-1987
		ES 8800042 A	01-01-1988
		FR 2585950 A	13-02-1987
		GB 2178659 A, B	18-02-1987
		IT 1195818 B	27-10-1988
		JP 2113257 C	21-11-1996
		JP 8018972 B	28-02-1996
		JP 62039518 A	20-02-1987
		NL 8601971 A	02-03-1987
		NZ 216991 A	27-09-1989
		US 4717568 A	05-01-1988
		US 4717718 A	05-01-1988
		US 4729793 A	08-03-1988
		ZA 8605914 A	29-04-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01287

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61M31/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61M A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 008 112 A (DEPRINCE RANDOLPH B ET AL) 16. April 1991 (1991-04-16) Spalte 10, Zeile 43 - Zeile 68; Abbildungen	1-3, 16
X	US 3 946 734 A (DEDRICK ROBERT L ET AL) 30. März 1976 (1976-03-30) Spalte 2, Zeile 57 - Spalte 3, Zeile 46; Abbildungen	1, 6, 11, 16
A	CH 580 961 A (ALZA CORP) 29. Oktober 1976 (1976-10-29) Spalte 8, Zeile 25 - Zeile 42; Abbildungen	1-3, 12-16
A	US 5 062 841 A (SIEGEL RONALD A) 5. November 1991 (1991-11-05) Spalte 6, Zeile 19 - Zeile 63; Abbildungen	1, 12-14, 16
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung befragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juni 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/06/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kousouretas, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01287

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US 5 000 957 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL)</p> <p>19. März 1991 (1991-03-19)</p> <p>Spalte 8, Zeile 28 - Zeile 68; Abbildungen</p> <p>-----</p>	<p>1-3,</p> <p>12-16</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01287

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5008112	A	16-04-1991	KEINE	
US 3946734	A	30-03-1976	KEINE	
CH 580961	A	29-10-1976	KEINE	
US 5062841	A	05-11-1991	KEINE	
US 5000957	A	19-03-1991	US 4844984 A	04-07-1989
			US 4595583 A	17-06-1986
			US 4624945 A	25-11-1986
			US 4772474 A	20-09-1988
			MX 9203783 A	01-09-1992
			AU 571400 B	14-04-1988
			AU 3924285 A	26-09-1985
			BE 901941 A	01-07-1985
			CA 1221587 A	12-05-1987
			DE 3509410 A	26-09-1985
			ES 540185 D	16-11-1985
			ES 8602388 A	16-03-1986
			FR 2561103 A	20-09-1985
			GB 2155787 A, B	02-10-1985
			IT 1185795 B	18-11-1987
			JP 1911626 C	09-03-1995
			JP 6041406 B	01-06-1994
			JP 60236665 A	25-11-1985
			MX 9203734 A	01-09-1992
			MX 9203737 A	01-09-1992
			MX 161579 A	12-11-1990
			NL 8500697 A	16-10-1985
			NZ 210601 A	08-01-1988
			US 4927633 A	22-05-1990
			US 4692336 A	08-09-1987
			US 4684524 A	04-08-1987
			US 4612186 A	16-09-1986
			US 4717566 A	05-01-1988
			ZA 8409802 A	28-08-1985
			AR 240399 A	30-04-1990
			AU 591511 B	07-12-1989
			AU 6069786 A	12-02-1987
			BE 905249 A	01-12-1986
			BR 8603678 A	10-03-1987
			CA 1278968 A	15-01-1991
			DE 3625915 A	19-02-1987
			ES 556303 D	16-10-1987
			ES 8800042 A	01-01-1988
			FR 2585950 A	13-02-1987
			GB 2178659 A, B	18-02-1987
			IT 1195818 B	27-10-1988
			JP 2113257 C	21-11-1996
			JP 8018972 B	28-02-1996
			JP 62039518 A	20-02-1987
			NL 8601971 A	02-03-1987
			NZ 216991 A	27-09-1989
			US 4717568 A	05-01-1988
			US 4717718 A	05-01-1988
			US 4729793 A	08-03-1988
			ZA 8605914 A	29-04-1987

TRANSLATION FROM GERMAN

(12) International application published pursuant to the Treaty on International Patent Cooperation (PCT)

(19) World Organization for Intellectual Property International Office

(51) International Patent Classification⁷: A61M 31/00

(11) International Publication Number: **WO 00/48660**

(43) International Publication Date: August 24, 2000

(21) International File Number: PCT/EP00/01287

(22) International Filing Date: February 17, 2000

(30) Priority Data:

199 07 006.7 February 18, 1999 GE

199 10 188.4 March 9, 1999 GE

199 48 783.9 October 8, 1999 GE

(71) Applicant (*for all treaty state except the US*) **ALCOVE SURFACES GMBH [GE/GE];**
Alterndorfer Strasse 3, D-45127 (GE)

(72) Inventor and

(75) Inventor/Applicant: (only for US): **BRANDAU, Wolfgang [GE/GE];** Platanenweg 7, D-48161 Muenster (GE); **FISCHER, Alfons [GE/GE];** Fischlaker Hoefe 56, D-45239 Essen (GE); **SAWITOWSKI, Thomas [GE/GE];** Isenbergstrasse 43, D-45130 Essen (GE); **SCHMID Guenter [GE/GE];** Klippe 39, D-42555 Velbert (GE)

(74) Attorneys: **GESTHUYSEN, Hans, Dieter, etc.** PO Box 10 13 54, D-45013 Essen (GE)

(81) Treaty states: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,

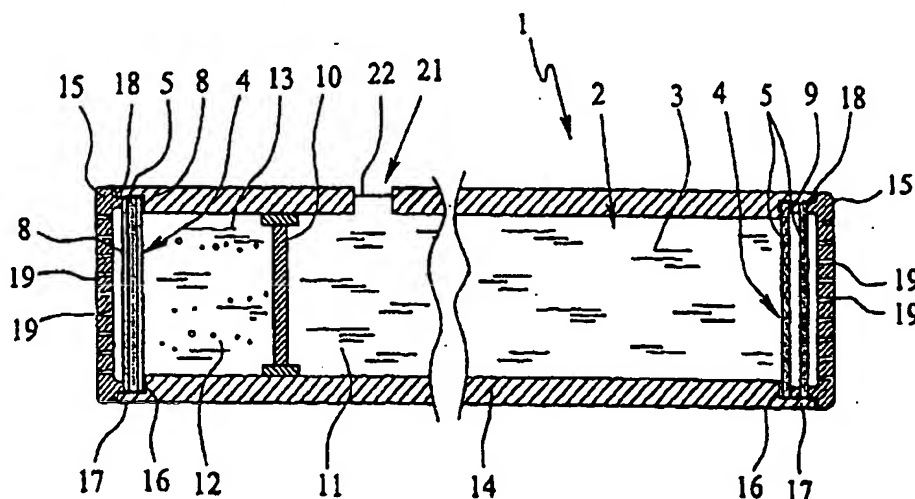
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
 ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published

With international search report.

Before expiration of the deadline allowed for amendments of the claims; publication is repeated if amendments are submitted.

(54): Title: **Implant**



(57) Abstract

The invention relates to an implant with a holding area for a therapeutic agent which can pass out through a permeation element. According to the invention, the permeation element is configured as an open-pored diffusion element whose pore walls are chemically modified in order to control the diffusion. This ensures accurate dosage.

ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia-Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	Former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Ivory Coast	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PL	Poland		
CN	China			PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

Implant

This invention relates to an implant as claimed in the preamble of claim 1.

Here the term "implant" is defined first of all in a narrower sense as a component which can be inserted at least temporarily into the body of an animal or individual, and which can perform for example exclusively therapeutic functions, but also support and/or joint functions. In a wider sense however they are also components or the like which can be brought into contact with the body from the outside, especially temporarily.

The expression "therapeutic agent" is defined here especially as pharmaceuticals on the one hand and remedies and other substances to be supplied to a human or animal body, on the other. In particular all the therapeutic agents or receptor agonists, receptor antagonists, enzyme inhibitors, neurotransmitters, cytostatic agents, antibiotics, hormones, vitamins, metabolic substrates, antimetabolites, diuretics, and the like which are named in EP - A - 0 875 218 and which are called medications there are possible as a therapeutic agent.

DE - C - 197 04 497 which forms the most similar prior art discloses an implantable infusion pump in which a pharmaceutical is expelled from a holding space by means of a propellant and is delivered to the body via a catheter. Between the holding space and the catheter there is a choke section. The choke section is formed by a perfusion plate which is provided with a plurality of holes around 1 micron in size. The holes are made in the for example ceramic perfusion plate using a laser beam.

In the known infusion pump the pharmaceutical flows through the holes in the perfusion plate into the adjoining catheter due to the pressure caused by the propellant. The perfusion plate acts here as a choke point, i.e. the amount of pharmaceutical which flows through per unit of time depends on the pressure of the propellant and the fluid properties of the pharmaceutical. As flow proceeds through the perfusion plate the interaction between the holes of the perfusion plate and the expelled pharmaceutical is limited to the choking action of the holes, therefore to a flow-like, more or less mechanical effect. Here the disadvantage is that the amount of pharmaceutical

which flows through or which is delivered per unit of time depends on the pressure generated by the propellant, so that often inevitable pressure changes lead to unwanted fluctuations of the delivery rate. Furthermore, there is the disadvantage that the holes of the perfusion plate or other chokes can be at least partially clogged by deposition of penetrated substances. This leads to an unwanted and undefined change of the choking action and thus to an undesirable effect on the amount of pharmaceutical which flows through or which is delivered per unit of time.

The object of this invention is to make available an implant which enables, especially for extremely small amounts, very accurate delivery of a therapeutic agent or at least one active ingredient of a therapeutic agent, preferably independently of pressure, per unit of time, especially the problem of the deposition of substances being at least for the most part precluded.

The aforementioned object is achieved by an implant as claimed in claim 1.
Advantageous developments are the subject matter of the dependent claims.

The basic idea of this invention is to provide a diffusion element with open pores so that only diffusion, but not free flow, is enabled, and/or to provide chemical modification of the pore walls so that a preferably selective interaction with respect to passage is achieved with a therapeutic agent or at least one active ingredient of a therapeutic agent. Thus, for example, the amount delivered per unit of time can be made at least largely independent of the pressure acting on the therapeutic agent. Consequently, a more accurate dosage becomes possible, especially for small delivery amounts. Furthermore, clogging of the passage element in the embodiment as claimed in the invention is at least for the most part precluded.

According to one preferred embodiment, the pores of the passage element on the average have a diameter from 20 nm to 250 nm. At this pore size free flow through the pores is at least for the most part precluded so that the amount delivered per unit of time is made independent of the pressure, as desired. Moreover, this pore size precludes entry of the body's own substances, such as protein, into the pores and thus into the implant.

For chemical modification the walls of the pores of the passage element can be made for example hydrophilic or hydrophobic and/or can be provided at least in areas with functional groups. This results in that for example only the therapeutic agent or only one active ingredient of the therapeutic agent can pass through the pores so that selective interaction between the chemically modified pore walls and the therapeutic agent or at least one active ingredient of the therapeutic agent can be achieved. This selective interaction can prevent unwanted clogging of the pores.

Preferably the passage element of the proposed implant is made essentially of metal oxide and/or ceramic material. Very simple production and the formation of highly uniform pores in the passage element are enabled preferably by artificial, especially electrolytic, oxidation (anodizing), especially of aluminum. Basically, all so-called valve metal oxides, such as aluminum, tantalum, iron, tungsten and/or titanium oxide, and magnesium oxide, are suitable for this purpose.

By varying the electrical voltage during anodizing the diameter of the pores and the surface density of the pores, i.e. the number of pores per area, can be varied. Consequently, the shape of the pores can be controlled in wide ranges. In particular, the pores are made at least essentially tubular and extend from the surface of the passage element essentially perpendicularly through it, and the cross section of the pores and/or their opening can be reduced in diameter or in area, in sections, in order to obtain the desired properties.

One especially preferred embodiment is characterized by a second passage opening which is assigned to the holding space and into which likewise one passage element or a for example membrane-like separating element is inserted, so that through one opening or the passage element which has been inserted into it the therapeutic agent or at least one active ingredient of the therapeutic agent can escape from the holding space and substances can penetrate through the other passage opening or the passage or separating element which has been inserted into it from the outside into the holding space. This more or less double osmosis can be achieved by concerted, varied execution and/or chemical modification of the passage elements. The substances which penetrate into the holding space from the outside, such as water or the like, can

balance the reduction in the volume of the therapeutic agent in the holding space so that a negative pressure which hinders discharge of the therapeutic agent from the holding space or a pressure difference which destroys the passage element does not occur.

If necessary, there can be a wall element for dividing the holding space in order to prevent intermingling or dilution of the therapeutic agent by substances penetrating into the holding space.

This invention is detailed below using the drawings of one preferred embodiment.

Figure 1 shows a schematic cross section of the implant as claimed in the invention,

Figure 2 shows a schematic cross section of one pore of a passage element of the implant, which element is supported on both sides, as shown in Figure 1; and

Figures 3, 4 show electron microscope photographs of an aluminum oxide layer with pores in various enlargements.

Figure 1 shows in a schematic cross section an implant 1 as claimed in the invention. The implant 1 in this embodiment has an essentially cylindrical shape. But also any other shapes such as flat or discoid are possible.

The implant 1 has a holding space 2 for holding a therapeutic agent 3. With respect to the therapeutic agent 3 reference is made to the definition on the first page.

The implant has at least one passage opening 4 which is located here especially in the area of one end or the end face of the implant 1. At least one passage element 5 is assigned to the passage opening 4. In the embodiment, for safety reasons two passage elements are inserted in succession into the right-hand passage opening 4 which is in contact with the therapeutic agent 3 in order to reliably preclude unintentional or uncontrolled escape of the therapeutic agent from the holding space 2 when a passage element 5 breaks or is damaged. The two passage elements 5

are made identical in the embodiment, but also a different execution being possible.

The preferred embodiment of a passage element 5 is detailed below using the schematic cross section through the passage element 5 as shown in Figure 2.

The passage element 5 is permeable to the therapeutic agent 3 or at least one active ingredient of the therapeutic agent 3. For this reason the passage element 5 is made preferably with open pores. Figure 2 shows a pore 6 in a extract cross section. The passage element 5 has a plurality of these pores 6 through which the therapeutic agent 3 or at least one active ingredient of the therapeutic agent 3 can pass to the outside, especially only diffuse.

Figure 2 shows that the pores 6 extend essentially perpendicular to the main plane of extension of the passage element 5 which runs horizontally in Figure 2 through the element. The pores 6 run accordingly essentially parallel to one another. In particular the pores 6 are made essentially uniform, especially essentially circularly cylindrical.

Figures 3 and 4, which show electron microscope photographs of one surface of a passage element 5 at varied magnification, illustrate how uniformly distributed and uniformly made the tubular pores 6 which appear bright are.

Preferably the surface density of the pores 6 is roughly 10^8 to $10^{11}/\text{cm}^2$. The average pore diameter is preferably a maximum 500 nm, especially 250 to 20 nm.

In this embodiment, Figure 2 shows that the pores 6 over their entire extension through the passage element 5 have an essentially constant cross section. Here the walls 7 of the pores 6 therefore form essentially a cylindrical jacket surface.

The passage element 5 has a small thickness of especially less than 50 microns, preferably a maximum 5 microns. Accordingly there is a comparatively low diffusion or passage resistance for the therapeutic agent 3 or at least one ingredient of the therapeutic agent 3.

Preferably the passage element 5 consists at least essentially of aluminum oxide which is deposited or formed especially electrolytically. For example, an aluminum layer, which is carried by a carrier which is not shown, is electrically oxidized (anodized) and then removed from the carrier to obtain the passage element 5. In electrolytic oxidation the diameter of the pores 6 can be changed very easily by the corresponding adjustment of the applied voltage. Here the diameter is roughly 1.2 to 1.4 nm per 1 V anodic voltage.

The material of the passage element 5 or the nonoxidized material such as aluminum can alternatively be applied by plasma coating to the carrier which is not shown and optionally can then be oxidized.

Production of the passage element 5 however is not limited to the aforementioned examples, for example oxidation of a corresponding surface layer of the carrier which is not shown, and which layer is then removed, could be suited.

Furthermore, the material for the passage element is not limited to aluminum, but moreover in general all so-called valve metal oxides and magnesium oxide can be used. In addition to these oxides, in general also ceramic materials are suitable which have or enable essentially the corresponding pore formation.

Due to its small thickness the passage element 5 has low inherent stability at best. It is therefore preferably supported by at least one holding element 8 which is made lattice-like for example on at least one side. Figure 2 shows one alternative in which the passage element 5 is supported on both sides by a holding element 8, therefore is held between two holding elements 8.

In the embodiment as shown in Figure 1, the implant 1 has a second opening 4 which is located preferably on the other end, here the left end, or opposite the first opening 4. Likewise a passage element 5 according to the aforementioned description is preferably assigned to this second passage opening 4. In particular, this passage element 5 is also inserted into the passage opening 4 so that mass exchange between the holding space 2 of the implant 1 and the outside

space surrounding the implant 1 is likewise possible only through the passage element 5.

In the embodiment shown in Figure 1, only a single passage element 5 which is supported according to the representation in Figure 2 on both sides by the holding elements 8 is assigned to the second passage opening 4.

On the other hand, near the first opening 4, conversely, as an alternative embodiment two passage elements 5 are kept spaced part from one another by a preferably annular spacer 9. In addition, holding elements 8 which are not shown or other support elements can be assigned to the passage elements 5 in order to ensure sufficient support of them, especially with their lack of inherent stability and load-bearing capacity.

As Figure 1 shows, the implant 1 has a wall element 10 which is made essentially piston-shaped here and which divides the holding space 2 into a first section 11 of the space and a second section 12 of the space, the first section 11 being connected to the first or one passage opening 4 and the second section 12 being connected to the second or other passage opening 4. The wall element 10 is installed here piston-like to be movable into the holding space 2. But, for example, a membrane-like or bellows-like execution of the wall element 10 is suitable, with the corresponding flexibility, mobility and/or traversability.

Preferably only the first section 11 of the space is filled with the therapeutic agent 3. The second section 12 contains preferably another agent, here called a compensation agent 13. The function of the compensation agent 13 will be explained in particular.

In one preferred embodiment the implant 1 or the holding space 2 can be easily filled with the therapeutic agent 3 and the optionally provided compensation agent 13 by at least one of the passage openings 4 being at first still open or it can be closed. Only after filling the holding space 2 is the assigned passage element 5 then inserted into the passage opening 4.

In particular, in the proposed, but not obligatory cylindrical execution of the implant 1 the passage openings 4 are made in the area of the ends, especially over the entire cross section, of a

hollow cylindrical base body 14 which forms the holding space 2. Furthermore, protective covers 15 are assigned to the passage openings 4, especially for protection of the inserted passage elements 5 against external mechanical effects. In the cylindrical execution of the implant 1 and the end-face passage openings 4 an end cap-side execution of the protection covers 15 is especially well suited.

After inserting the passage elements 5 and attaching the protective covers 15 to the hollow cylindrical body 14 of the implant 1, the assigned passage elements 5 and possible holding elements 8, spacers 9 and the like are fixed in their desired locations in the area of the passage opening 4. Especially in the area of each passage opening 4 a collar 16, here annular and matched to the inside contour of the passage opening 4, is formed and is adjoined by a section 17 with an increased inside diameter of the base body 14 for holding at least one passage element 5 and the assigned holding elements 8, spacers 9 and the like. The assigned protective cover 15 has a cylindrical projection 18 which is matched to the section 17 with the increased inside diameter such that the projection 18 can be inserted in an interference fit into the section 17, so that the protective cover 15 is more or less captively attached, preferably without safety means, by the interference fit on the base body 14, here the projection 18 holding the passage element or elements 5 and possible holding elements 8 and spacers 9 and the like of the assigned passage opening 4 between itself and the assigned collar 16 and thus fixes them in the section 17.

It goes without saying that each passage opening 4 can also have a peripheral contour which deviates from the circular shape. The assigned passage element 5 or the passage element 5 which has been inserted into it then has an outside contour which is matched accordingly and to the respective section 17.

The protective cover 15 has passage openings 19 which have a large diameter compared to the pores 6, so that flow which is at least essentially uninterrupted through the protective cover 15 is possible. The protective covers 15 are used not only for the fixing of the passage elements 5 provided here and the assigned components, but primarily to protect the assigned passage elements 5 against mechanical effects which could lead to damage or destruction of the relatively brittle passage elements 5.

The base body 14 and the protective covers 15 are produced preferably of a material suited to the body, preferably metal.

After the implant 1 is filled with the therapeutic agent 3 and the compensation agent 13 and after the passage openings 4 are closed by the passage element 5 and they are fixed and covered by the protective covers 15, the implant 1 is implanted. The therapeutic agent 3 or at least one active ingredient of the therapeutic agent can diffuse through at least one passage element 5, here through both passage elements 5 of the first passage opening 5 which is connected to the first section 11 of the space, and can emerge into the body which is not shown and which surrounds the implant 1 through the passage openings 19. The two passage elements 5 of the first passage opening 4 have pores for this purpose, with a pore size and/or a pore wall 7 made such that at least essentially only diffusion of the therapeutic agent 3 or of the desired active ingredient of the therapeutic agent 3 occurs through the passage elements 5 out of the first section 11 of the holding space 2.

In order to achieve the aforementioned, preferably selective diffusion, the size of the pores 6 is matched accordingly and/or the pore wall 7 is chemically modified accordingly by means of the interaction partner 20 indicated in Figure 2. The interaction partners 20 are preferably fixed at least in areas on the pore wall 7 and cause for example a hydrophobic or hydrophilic property of the pores 6 or act as functional groups in order to enable preferably only selective passage through the passage elements 5, therefore to attain essentially the action of a semipermeable membrane.

Functional groups can be for example amine groups, mercapto groups, carboxy groups, hydroxy groups and/or organically modified silanes.

In order to compensate for the reduction in the volume of the therapeutic agent 3 as delivery of the therapeutic agent 3 or at least the active ingredient of the therapeutic agent 3 continues, the passage element 5 of the second passage opening 4 which is connected to the second section 12 of the holding space 2 is made such that at least one substance, for example, water, can penetrate from the body which is not shown and which surrounds the implant through

the passage element 5 into the second section 12 of the space and can possibly mix there with the optionally present compensation agent 13. Depending on the execution of the passage element 5 of the second passage opening 4, the indicated penetration process can also proceed without the compensation agent 13. In any case, the wall element 10 which is made movable here prevents unintentional dilution of the therapeutic agent 13 and is pushed according to the change in volume into the sections 11 and 12 of the space.

The compensation agent 13 can be for example a saline solution.

It follows from the aforementioned that in the embodiment shown, more or less double osmosis takes place, on the one hand the therapeutic agent 3 or at least the active ingredient of the therapeutic agent 3 emerges from the holding space 2, and on the other hand a suitable substance enters the holding space 2 through the second passage opening 4, or the holding space 2 through the passage element 5 assigned to the second opening.

It furthermore follows from the aforementioned that at least essentially there is only diffusion of a suitable substance from the body which is not shown and which surrounds the implant into the second section 12 of the space. Therefore in particular the passage element 5 on this inlet side (left side in Figure 1) is made differently, especially with respect to the pore size, pore density, and chemical modification of the pore walls 7, compared to at least one passage element 5 on the outlet side (right side in Figure 1). Embodiments in this respect are detailed below.

By using for example organically modified silanes the polarity of the pores 6 can be ideally varied. Furthermore, the exit rate of the substance which is to be delivered by the implant 1 - the therapeutic agent 3 or at least one active ingredient of the therapeutic agent 3 - can be controlled by the pore size, pore density and the chemical modification of the pore walls 7.

If a hydrophobic substance with a high dose, such as steroids, tricyclic antidepressives or the like are to be delivered by the implant 1, on the outlet side there are large pores 6 with a hydrophobic inside coating and on the inlet side there are small pores 6 with a hydrophilic inside

coating for holding water.

When a hydrophobic substance with a small dose is to be delivered by the implant 1, there are accordingly smaller pores 6.

When a hydrophilic substance with a high dose is to be delivered by the implant 1, there are preferably large hydrophilic pores 6 on the outlet side, and small hydrophilic pores 6 for holding water on the inlet side.

Instead of the open-pore passage element 5 which is preferably provided, a separating element without open pores, such as a pore-free, for example semipermeable membrane, by which mass exchange can take place, can also be assigned to the second section 12 of the space and the second passage opening 4.

Optionally the wall element 10 can also be completely omitted, when dilution of the therapeutic agent 3 is not critical, for example when diffusion of the desired active ingredient through the passage element 5 from the holding space 2 to the outside is at least not significantly influenced by dilution. In this case the holding space 2 is therefore not subdivided. The compensation agent 13 can then be omitted accordingly.

On the other hand, with a sufficient sealing action of the wall element 10, for example in the form a flexible membrane or a bellows, the implant 1 in the area of the second passage opening 4 can allow free flow into and out of the second area 12 of the space through the passage openings 19, the passage element 5 which is inserted into the second passage opening 4 can therefore be omitted, so that the volume of the first section 11 of the space can be freely adapted if necessary to the volume of the therapeutic agent 3 by the corresponding displacement and/or deformation of the wall element 10.

According to another alternative embodiment, the wall element 10, especially in a flexible execution, can form the outside wall of the implant 1 or the holding space 2. In this case the second section 12 of the space, the second passage opening 4 with the assigned passage element

5 and the assigned protective cover 15 can be completely omitted.

Optionally, for at least an essentially rigid execution of the holding space 2, therefore for an essentially invariable volume of the holding space 2, simply one passage opening 4 with at least one assigned passage element 5 can also suffice. In this case, on the one hand the therapeutic agent 3 or at least one active ingredient of the therapeutic agent 3 can diffuse through the passage element 5 out of the holding space 2 and on the other hand a substance, for example, water can diffuse out of the body surrounding the implant 1 through the passage element 5 into the holding space 2. To enable this entry and exit through the same passage element 5, preferably a certain number of pores 6 are made differently and/or are chemically modified differently compared to other pores 6.

But alternatively entry or exit can also take place with pores 6 which have been chemically modified and/or which are made identically.

Moreover two passage elements 5 with different executions which are located next to one another and which are therefore connected parallel to one another can be assigned to a passage opening 4.

With an invariable volume of the holding space 2 it is important that the pressure load on the comparatively brittle passage element 5 is kept minimum. Accordingly there can be a corresponding equilibrium of the volumetric flows in the exit direction and the entry direction. This applies both with only one passage opening 4 and also for several passage openings 4 with optional division by the wall element 10, as shown in Figure 1.

If necessary, the implant 1 can also have a septum 21, as shown in Figure 1. The septum 21 can be used for initial filling and/or refilling with the therapeutic agent 3 or with the compensation agent 13. Optionally there can also be two or more septa 21.

The septum 21 can be a component which is already known from the prior art and which has a membrane 22 which can be penetrated by a correspondingly matched hollow needle for

filling and refilling the holding space 2 and which is then automatically closed tight again.

If necessary, the pores 6, especially on the outside of the passage element 5, can be covered temporarily, for example by a manually detachable cover or one which detaches automatically in the implanted state, especially for longer storage of the implant 1, for protective purposes. For example a sterile foil or film is suitable for this purpose.

Claims:

1. Implant (1) with a holding space (2) for a therapeutic agent and/or an agent (3) which contains at least one active ingredient, the holding space (2) having at least one passage opening (4) into which a passage element (5) is inserted through which the agent (3) can leave the holding space (2), characterized in that

the passage element (5) is made as a diffusion element with open pores (6) with a pore size and/or pore wall (7) which allows at least essentially only diffusion of the agent (3) and/or at least one active ingredient of the agent (3) through the diffusion element without enabling free flow through the passage element (5) and/or

that the passage element (5) has open pores (6) with pore walls (7) which are chemically modified at least in areas in order to interact with the agent (3), with at least one active ingredient of the agent (3) and/or with substances located outside, preferably selectively, with respect to passage through the passage element (5).

2. Implant as claimed in claim 1, wherein the passage element (5) is made membrane-like or film-like.

3. Implant as claimed in claim 1 or 2, wherein the passage element (5) is made essentially with a uniform thickness and/or has a thickness of a maximum 50 microns, especially a maximum of 5 microns.

4. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the passage element (5) consists at least essentially of ceramic or at least essentially of aluminum oxide, magnesium oxide, tantalum oxide, iron oxide, tungsten oxide and/or titanium oxide which has been produced preferably by anodizing.

5. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the passage element (5) is supported flat by at least one preferably lattice-like holding element (8), especially between two.

6. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein two passage elements (5) are inserted in succession into the passage opening (4).
7. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the pores (6) are distributed essentially uniformly and/or with a surface density of 10^8 to $10^{11}/\text{cm}^2$ over the passage element (5).
8. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the pores (6) are made essentially cylindrical and/or spaced apart from one another and/or uniform and/or run essentially perpendicular to the plane of extension through the passage element (5) and/or have sections with different increasing and/or decreasing cross sections.
9. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the pore diameter is on the average less than 500 nm, preferably less than 250 nm, especially 250 to 20 nm.
10. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the pores (6) are temporarily covered or closed especially on the outside.
11. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein for chemical modification the pore walls (7) are made hydrophilic or hydrophobic at least in areas and/or are provided at least in areas with functional groups such as for example amine groups, mercapto groups, carboxy groups and/or hydroxy groups and/or organically modified silanes.
12. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the implant (1) has a flexible and/or movable wall element (10) for demarcating the holding space (2) so that the volume of the holding space (2) is variable, especially can be reduced depending on the reduction in the volume of the agent (3) which is located in it.
13. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the implant (1) has a flexible and/or movable wall element (10) which divides the holding space (2) into a first section (11) for the agent (3) which is connected to the first passage opening (4) and into a second section (12)

for the compensation agent (13) which is connected to a second passage opening (4), so that the volume of the first section (11) of the space is variable, especially can be reduced depending on the reduction in the volume of the therapeutic agent (3) located in it.

14. Implant as claimed in claim 12 or 13, wherein the wall element (10) is made membrane-like, bellows-like and/or piston-like, especially to be movable in the holding space (2).

15. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the implant (1) has two separate passage openings (4) which open the holding space (2) to the outside, into one passage opening (4) a first passage element (5) being inserted and into the other passage opening (4) a preferably pore-free separating element such as a semipermeable membrane, or a second passage element (5), being inserted, the first passage element (5) and the separating element or the second passage element (5) being made such that they interact with the agent (3), with at least one active ingredient of the agent (3) and/or with substances located outside, differently with respect to passage, preferably selectively, especially such that the agent (3) and/or at least one active ingredient of the agent (3) can escape through the first passage element (5) from the holding space (2) and wherein at least one substance, for example water, can penetrate through the separating element or the second passage element (5) into the holding space (2).

16. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the implant (1) has an elongated, especially essentially cylindrical base body (14).

17. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein at least one passage opening (4) is made on the end face of the base body (14), preferably a protective cover (15) being attached, especially by means of an interference fit and/or detachably, to the base body (14) via a passage element (5) or separating element which is inserted into the passage opening (4).

18. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the implant (1) has a septum (21) which is connected to the holding space (2) and/or at least one section (11, 12) of the holding space (2).

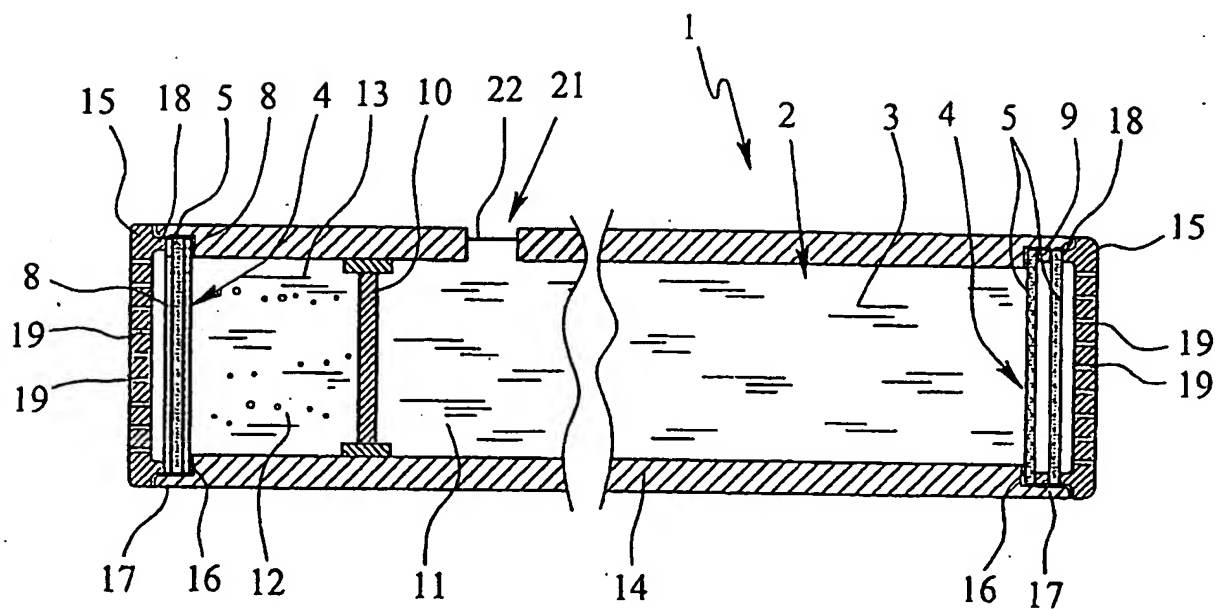


Fig. 1

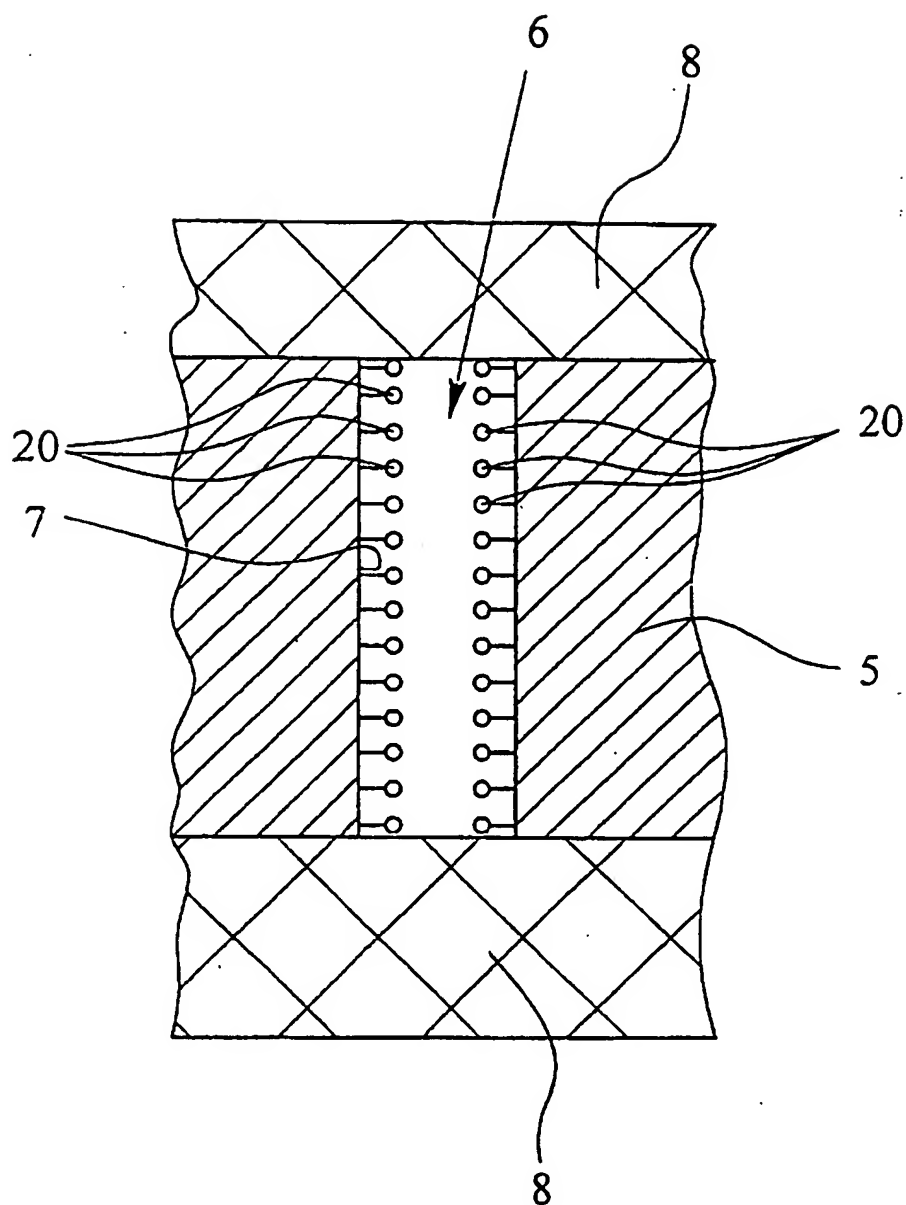


Fig. 2

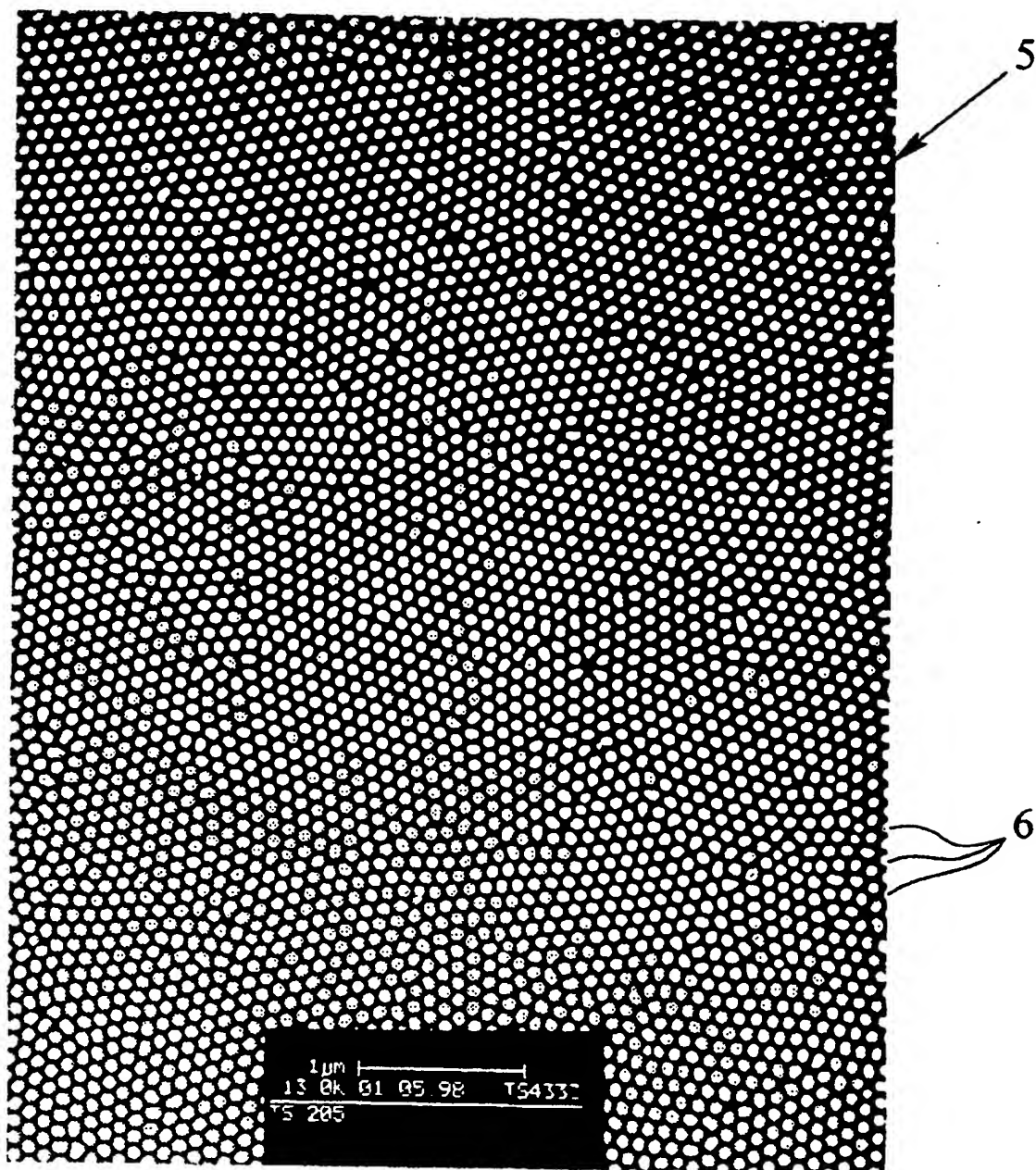


Fig. 3

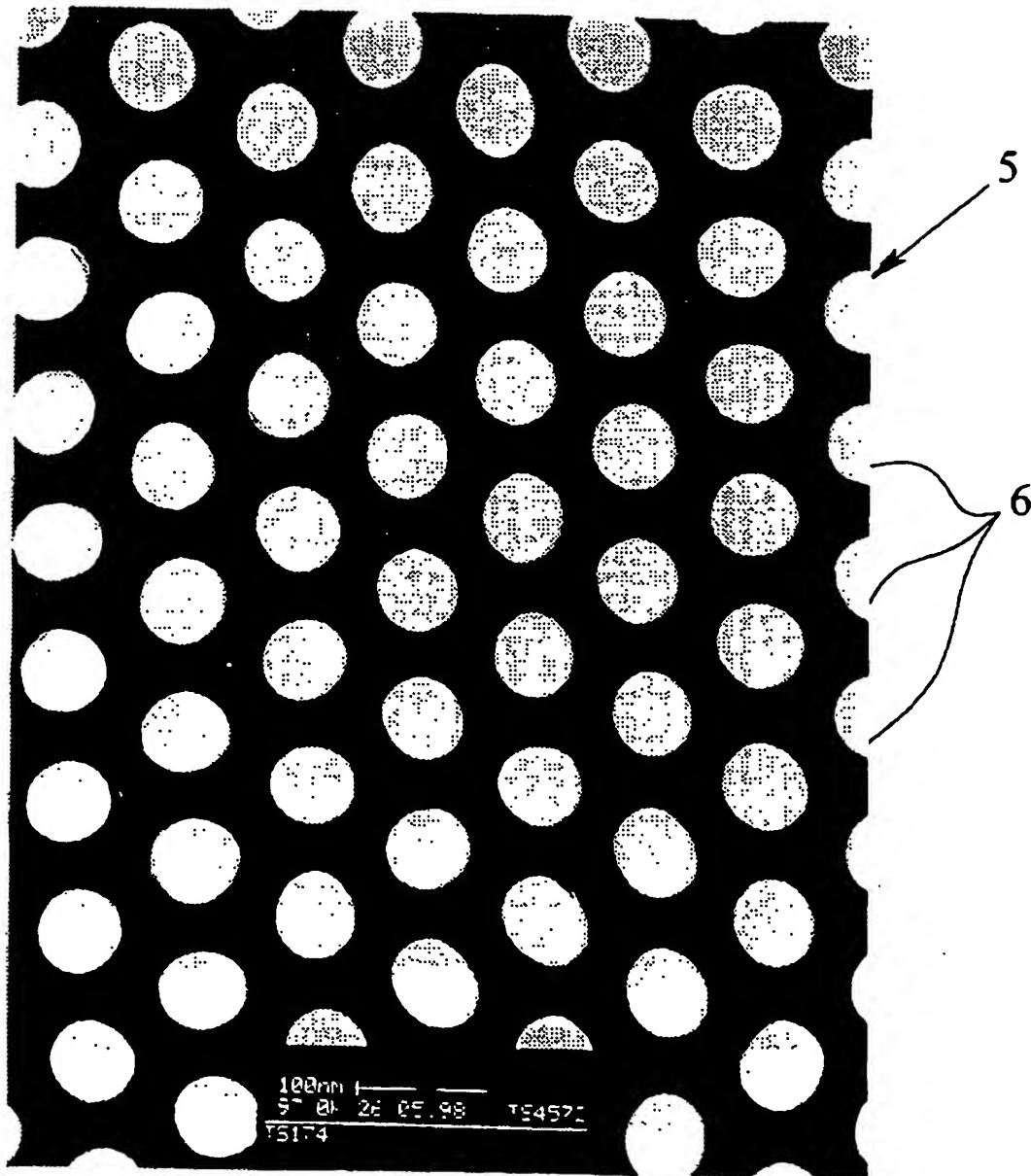


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61M31/00		International Application No PCT/EP 00/01287
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61M A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 008 112 A (DEPRINCE RANDOLPH B ET AL) 16 April 1991 (1991-04-16) column 10, line 43 - line 68; figures ---	1-3, 16
X	US 3 946 734 A (DEDRICK ROBERT L ET AL) 30 March 1976 (1976-03-30) column 2, line 57 - column 3, line 46; figures ---	1, 6, 11, 16
A	CH 580 961 A (ALZA CORP) 29 October 1976 (1976-10-29) column 8, line 25 - line 42; figures ---	1-3, 12-16
A	US 5 062 841 A (SIEGEL RONALD A) 5 November 1991 (1991-11-05) column 6, line 19 - line 63; figures ---	1, 12-14, 16
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 June 2000		Date of mailing of the international search report 30/06/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo nt, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Kousouretas, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Initial Application No. PCT/EP 00/01287
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 000 957 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 19 March 1991 (1991-03-19) column 8, line 28 - line 68; figures	1-3, 12-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1982)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No
 PCT/EP 00/01287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5008112 A	16-04-1991	NONE	
US 3946734 A	30-03-1976	NONE	
CH 580961 A	29-10-1976	NONE	
US 5062841 A	05-11-1991	NONE	
US 5000957 A	19-03-1991	US 4844984 A	04-07-1989
		US 4595583 A	17-06-1986
		US 4624945 A	25-11-1986
		US 4772474 A	20-09-1988
		MX 9203783 A	01-09-1992
		AU 571400 B	14-04-1988
		AU 3924285 A	26-09-1985
		BE 901941 A	01-07-1985
		CA 1221587 A	12-05-1987
		DE 3509410 A	26-09-1985
		ES 540185 D	16-11-1985
		ES 8602388 A	16-03-1986
		FR 2561103 A	20-09-1985
		GB 2155787 A, B	02-10-1985
		IT 1185795 B	18-11-1987
		JP 1911626 C	09-03-1995
		JP 6041406 B	01-06-1994
		JP 60236665 A	25-11-1985
		MX 9203734 A	01-09-1992
		MX 9203737 A	01-09-1992
		MX 161579 A	12-11-1990
		NL 8500697 A	16-10-1985
		NZ 210601 A	08-01-1988
		US 4927633 A	22-05-1990
		US 4692336 A	08-09-1987
		US 4684524 A	04-08-1987
		US 4612186 A	16-09-1986
		US 4717566 A	05-01-1988
		ZA 8409802 A	28-08-1985
		AR 240399 A	30-04-1990
		AU 591511 B	07-12-1989
		AU 6069786 A	12-02-1987
		BE 905249 A	01-12-1986
		BR 8603678 A	10-03-1987
		CA 1278968 A	15-01-1991
		DE 3625915 A	19-02-1987
		ES 556303 D	16-10-1987
		ES 8800042 A	01-01-1988
		FR 2585950 A	13-02-1987
		GB 2178659 A, B	18-02-1987
		IT 1195818 B	27-10-1988
		JP 2113257 C	21-11-1996
		JP 8018972 B	28-02-1996
		JP 62039518 A	20-02-1987
		NL 8601971 A	02-03-1987
		NZ 216991 A	27-09-1989
		US 4717568 A	05-01-1988
		US 4717718 A	05-01-1988
		US 4729793 A	08-03-1988
		ZA 8605914 A	29-04-1987

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.